

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-509228

(43) 公表日 平成8年(1996)10月1日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I
C 0 7 D 209/14		9159-4C	C 0 7 D 209/14
A 6 1 K 31/40		9454-4C	A 6 1 K 31/40
31/405	A C Q	9454-4C	31/405 A C Q
31/435	A A E	9454-4C	31/435 A A E
31/44	A A K	9454-4C	31/44 A A K

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全125頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-523577
 (86) (22) 出願日 平成6年(1994)4月14日
 (85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)10月12日
 (86) 国際出願番号 P C T / U S 9 4 / 0 4 3 8 6
 (87) 国際公開番号 W O 9 4 / 2 3 7 2 0
 (87) 国際公開日 平成6年(1994)10月27日
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 0 4 8 , 5 4 4
 (32) 優先日 1993年4月14日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 2 0 6 , 8 3 9
 (32) 優先日 1994年3月11日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 イーライ・リリー・アンド・カンパニー
 アメリカ合衆国46285インディアナ州イン
 ディアナポリス市、リリー・コーポレイ
 ト・センター (番地の表示なし)
 (72) 発明者 オーディア、ジェームズ・エドモンド
 アメリカ合衆国46278インディアナ州イン
 ディアナポリス市、レイクサイド・ウッ
 ズ・サークル6449番
 (72) 発明者 ドロステ、ジェームズ・ジョーゼフ
 アメリカ合衆国46254インディアナ州イン
 ディアナポリス市、ウッド・ストリーム・
 ドライブ7430番
 (74) 代理人 弁理士 青山 葆 (外2名)
 最終頁に続く

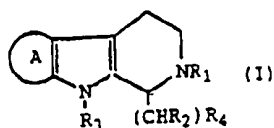
(54) 【発明の名称】 テトラヒドロ-β-カルボリン

(57) 【要約】

本発明は有用な中枢神経系活性を有する新規なテトラヒ
 ドロ-β-カルボリン化合物を提供する。更に、有用な
 中間体であって有益な中枢神経系活性を有する3-エタ
 ンアミンおよび3-エタンアミン関連化合物をも提供す
 る。本発明は新規なテトラヒドロ-β-カルボリンおよ
 び関連化合物を使用するための製剤および方法を提供す
 る。

【特許請求の範囲】

1. 式 (I) :



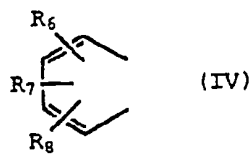
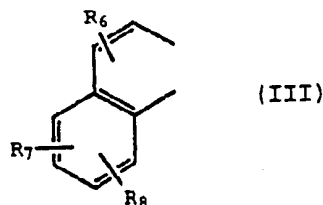
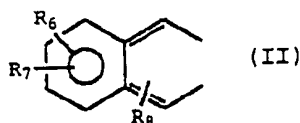
[式中、 R_1 は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_2 は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R_3 は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_4 は $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルであり；

Aは、



、および

(式中、 R_6 および R_7 は独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 COR_5 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 CO_2R_5 、($C_1 \sim C_6$ アルキル)・アミノ、 NO_2 、 $-S$ R_5 または OR_5 であり；

R_5 は各々独立に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_5' は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_6 は R_6 基、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から独立に選択され；または
 R_6 および R_7 は基Aの炭素原子と共に5～8員炭素環を形成し；

m は1または2である。）

よりなる群から選択される。但し、

a) Aが式IVの基である場合には、 R_2 は水素またはメチルであり、 R_4 はフェニルまたは置換フェニルであり、基 R_6 、 R_7 および R_8 のいずれも CO_2R_5' または OR_5 であり得ず、そして基 R_6 、 R_7 および R_8 の少なくとも1つは水素であり得ず；そして

b) Aが式IVの基である場合には、 R_6 、 R_7 または R_8 のうちの1つはハロであり、 R_4 はフェニルであり、フェニル置換基は OR_5 、 OH 、または水素であり、残りの2つの R_6 、 R_7 または R_8 はそれぞれ水素であり得ない。]

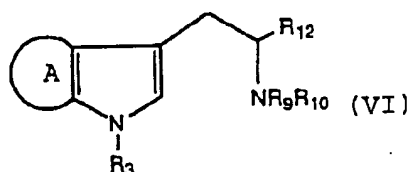
の化合物、薬学的に許容し得る塩またはそれらの溶媒和物。

2. R_1 が水素であり； R_2 が水素またはメチルであり； R_3 が水素またはメチルであり； R_4 がフェニルまたは置換フェニルであり（フェニル置換基は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 COR_5 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 $-SR_5$ および $-OR_5$ よりなる群から独立に選択される。）；そして、Aは式IIIまたはIVの基である請求項1に記載の化合物。

3. 6-メチル-8-プロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール；7-メチル-8-プロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール；6,8-ジメチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール；5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-b)]インドール；

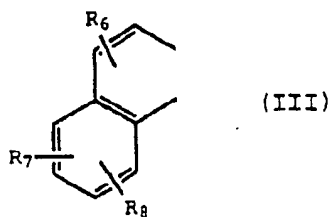
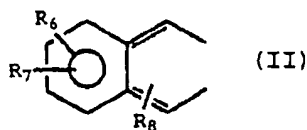
3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール;
 7,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェ
 ニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール; 6-メチル-1-[(3,4
 -ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3
 ,4-b]インドール; 5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-
 ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,
 4-b]インドール; および(-)-(S)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒド
 ロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]イン
 ドールよりなる群から選択される請求項1に記載の化合物。

4. 式(VI) :

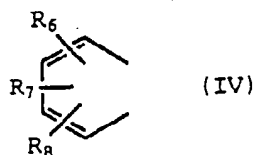


{式中、R₃は水素またはC₁~C₃アルキルであり;

Aは、



, および



[式中、 R_6 および R_7 は独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 COR_5 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 CO_2R_5 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 NO_2 、 $-S$ R_5 または OR_5 であり；

R_5 は独立に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_5' は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

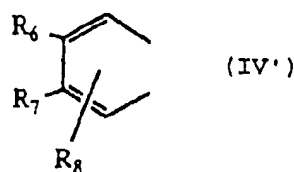
R_8 は R_6 基、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から独立に選択され；

R_9 および R_{10} は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルであり；

R_6 および R_7 は基Aの炭素原子と共に5～8員炭素環を形成し；

R_{12} は水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から選択され；

m は1または2である。] よりなる群から選択される。但し、Aが

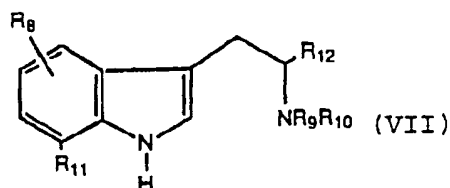


(式中、 R_6 および R_7 は水素、ハロおよび OR_5 よりなる群から選択される。)

である場合は、 R_8 は水素であり得ない。]

の化合物、または薬学的に許容し得る塩若しくはそれらの溶媒和物。

5. 化合物が式(VII)：



[式中、 R_8 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 COR_5 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 CO_2R_5' 、($C_1 \sim C_6$ アルキル)・アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、および $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から選択され；

R_5 は独立に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_5' は($C_1 \sim C_4$) アルキルである；

R_9 および R_{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から独立に選択され；

R_{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OR_5' 、フルオロ、ブロモ、ヨードおよびクロロよりなる群から選択され；

R_{12} は水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から選択される。]

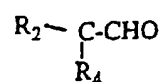
を有する請求項4に記載の化合物、または薬学的に許容し得る塩若しくはそれらの溶媒和物。

6. 5HT_{1c}レセプターモジュレーションに関連する状態にかかっている、またはかかりやすい哺乳動物を治療するために用いる、請求項1～5のいずれかに記載の、式IまたはVIの5HT_{1c}結合性化合物または薬学的に許容し得る塩若しくはそれらの溶媒和物。

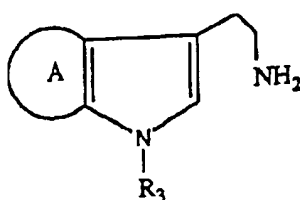
7. 活性成分として、請求項1～5のいずれかに記載の、式IまたはVIの化合物または薬学的に許容し得る塩もしくはそれらの溶媒和物を含み、1以上の薬

学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤を伴う薬学的製剤。

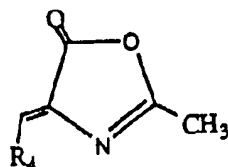
8. 式:



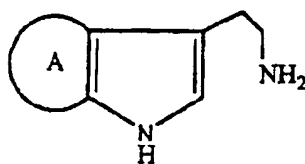
のアルデヒド化合物を、式:



の化合物と接触させるか、または式:



のラクトン化合物を、式:



の化合物と接触させることを含んでなる、請求項1～3のいずれかに記載の化合物を製造する方法。

9. 実施例のいずれかに記載された式IまたはVIの化合物。

10. 実施例のいずれかに記載された式IまたはVIの化合物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

テトラヒドロ- β -カルボリン

本出願は1993年4月14日に出願した出願番号08/048,544の部分継続出願である。

発明の分野

本発明は有機化学の分野に関する。本発明は新規なテトラヒドロ- β -カルボリン化合物、および5-HT_{1c}受容体に対して高親和性を有する中間体を提供する。更に本発明は5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、および/または5-HT_{2c}受容体活性を有する7-置換トリプタミン化合物を提供する。

発明の背景

実質的な証拠は、5-HT_{1c}受容体モジュレーションと様々な病気および状態の間に関係があることを支持する。5-HT_{1c}受容体はこの分野の研究者により5-HT_{2c}受容体と最近名付けられた。Hoyer、Pharmacological Reviews (IUPHARレセプター命名およびドラッグ分類委員会により1993年7月7日承認された草案)。本明細書では5-HT_{1c}受容体は、今5-HT_{2c}と名付けられた受容体と言う。

5-HT_{1c}受容体サブタイプは脈絡集網上皮細胞において最初に検出され、これらの細胞により発現される唯一の5-HT受容体サブタイプである。放射性リガント結合を用いる5-HT_{1c}の研究は5-HT_{1c}受容体と5-HT₂受容体との交差反応のため複雑である。5-HT_{1c}と5-HT₂とを区別する選択的、高親和性化合物の発見は、つかまえておけない、そして重要なターゲットである。Hartig等、5-HT_{1c} Receptor、Annals New York Academy of Science、149巻、159頁。5-HT_{1c}受容体に対して選択的な親和性を有する化合物は、5-HT₂受容体での活性に関連する副作用なしに、5-HT_{1c}受容体が媒

媒介する状態の治療を提供することができる。そのような化合物は5-HT_{1c}受容体のキャラクタリゼーションを簡単にし、有用な新しい治療剤を提供することができる。インビトロでは、m-クロロフェニルピペラジン (m-CPP) は、他の5-HT受容体の場合よりも、5-HT_{1c}部位に僅かに大きい親和性を有する

。しかし本発明の前には、5-HT_{1c}選択性のリガンドは知られていなかった。

5-HT_{1c}受容体の活性化は多くの挙動および生理学作用に関連している。TiPS、11巻、181頁(1990年5月)。大脳辺縁系における5-HT_{1c}受容体は、気分、挙動および幻覚誘発に影響し得る。Hartig等、5-HT_{1c} Receptor、Annals New York Academy of Science、149巻、159頁。5-HT_{1c}受容体のモジュレーションは精神分裂症および精神分裂病様障害に関連している。Ugedo、L. 等、Psychopharmacology、98巻、45頁(1989)；Canton、H. 等、Eur. J. Pharmacol.、191巻、93頁(1990)。視床下部の5-HT_{1c}受容体は睡眠、食欲、体温調節、性的挙動、運動活性および神経内分泌機能に影響し得る。Hartig等、5-HT_{1c} Receptor、Annals New York Academy of Science、149巻、159頁。さらに研究により5-HT_{1c}受容体は活動力減少を媒介し、ラットにおける採食の低下を起し、不安発生效果を有することが示された。同書。薬剤によって誘発される陰茎の勃起は5-HT_{1c}によって媒介されることが示されている。Psychopharmacology、101巻、57頁(1990)。同様に5-HT_{1c}モジュレーションは陰茎強直症を治療または予防し得る。

他の研究はm-CPPを用いて5-HT_{1c}受容体に関連する応答をキャラクタライズした。5-HT_{1c}に対する応答はこの方法によってキャラクタライズするのが困難であるが、5-HT_{1c}受容体は不安、強迫神経症、恐慌症、ジル・ド・ラ・ツレット症候群および片頭痛の開始に影響することが研究によりわかった。TiPS、11巻、181頁(1990年5月)。5-HT_{1c}受容体は同様にアルツハイマー病に関与し得ることを研究は示した。同書。5-HT_{1c}受容体は髄液のバランスのモジュレーションに関与する。さらに5-HT_{1c}受容体は痛みの感覚に関連する。Zemlan、F. P等、Neurochem. Int.、16巻、507頁(1990)。

0)。

さらに、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}または5-HT_{2c}受容体に親和性と選択性を有する化合物は、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}および5-HT_{2c}モジュレーションに関連する様々な状態の治療に有用であり得る。例えば5-HT_{2B}受容体のモジュレーションに有

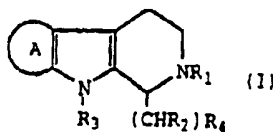
用である化合物は、イヒラシア (ichlasia)、高張性下部食道括約筋、タツチイガストリア (tachygastria)、過敏性腸症候群に関連する高運動性、便秘、消化不良、および/または5-HT_{2B}モジュレーションに関連する他の状態等の様々な状態を患っている、または受けやすい患者を治療するのに有用である。最後に5-HT_{2A}のモジュレーションは精神分裂病、不安症、うつ病および片頭痛に関連する。Koek, W.、Neuroscience and Biobehavioral Reviews、16巻、95～105ページ(1992)。

5-HT_{1C}、5-HT_{2A}および/または5-HT_{2B}受容体のモジュレーションを可能にする化合物を有することは有利であろう。5-HT_{1C}受容体に対する大きい高親和性と5-HT₂受容体に対する低親和性を有する化合物を有するのが特に望ましいであろう。摂食障害、性障害、および5-HT_{2A}、5-HT_{2B}および/または5-HT_{1C}モジュレーションに関連する他の疾患または状態の影響を最小限にする化合物を有するのがさらに有利であろう。

本発明は5-HT_{1C}受容体活性を有する一群の新規な化合物を提供する。本発明は切望された選択的5-HT_{1C}受容体アンタゴニスト活性を有する化合物をも提供する。更に本発明の化合物は5-HT_{1C}受容体の作用を確認し、5-HT_{1C}受容体モジュレーションに基づく治療剤を開発するのに有用な手段である。さらに本発明は、下の式(I)の化合物を製造するための下の式(VI)の新規な中間体を提供する。

本発明は5-HT_{1A}、5-HT_{2B}および/または5-HT_{2C}活性を有する下の式(VII)の一群の新規なトリプタミン化合物を提供する。

従って本発明は式(I)：



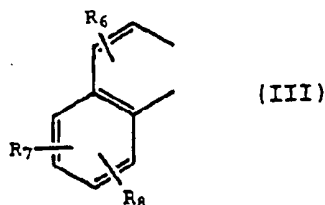
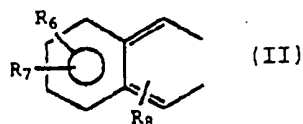
[式中、R₁は水素またはC₁～C₃アルキルであり；

R₂は水素またはC₁～C₆アルキルであり；

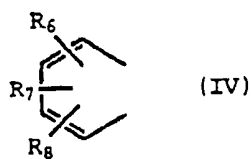
R_3 は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_4 は $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルであり；

Aは、



, および



(式中、 R_6 および R_7 は独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 COR_5 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 CO_2R_5' 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_m$ アミノ、 NO_2 、 $-S$ R_5 または OR_5 であり；

各 R_5 は独立に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_5' は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アルールアルキルよりなる群から独立に選択され；または

R_6 および R_7 は基Aの炭素原子と共に5～8員炭素環を形成し、

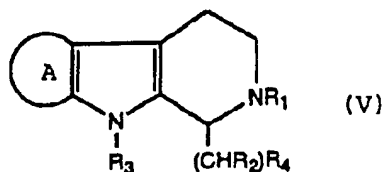
m は1または2である。) からなる群から選択される。但し、

a) Aが式IVの基である場合には、 R_2 は水素またはメチルであり、 R_4 はフェニルまたは置換フェニルであり、基 R_6 、 R_7 および R_8 のいずれも CO_2R_5 ；または OR_5 であり得ず、そして基 R_6 、 R_7 および R_8 の少なくとも1つは水素であり得ず；そして

b) Aが式IVの基である場合には、 R_6 、 R_7 または R_8 のうちの一つはハロであり、 R_4 はフェニルであり、フェニル置換基は OR_5 、 OH 、または水素であり、残りの2つの R_6 、 R_7 または R_8 はそれぞれ水素であり得ない。]

の化合物、薬学的に許容し得る塩またはそれらの溶媒和物に関する。

本発明はまた式(V)：



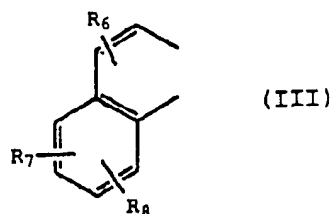
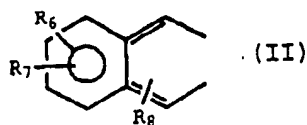
[式中、 R_1 は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_2 は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

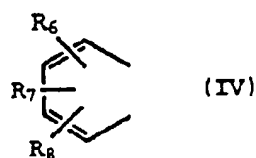
R_3 は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R_4 は $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルであり；

Aは、



, および



;

(式中、 R_6 および R_7 は独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 COR_5 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 CO_2R_5 、 $(C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、 NO_2 、 $-S$ R_5 または OR_5 であり；

m は1または2であり；

R_5 は独立に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_5' は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から独立に選択され；または

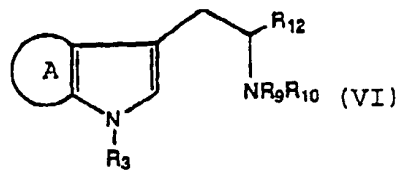
R_6 および R_7 は基Aの炭素原子と共に5～8員炭素環を形成する。）

よりなる群から選択される。]

の化合物、薬学的に許容し得る塩またはそれらの溶媒和物を用いる方法、およびそれらを含む薬学的製剤をも提供する。

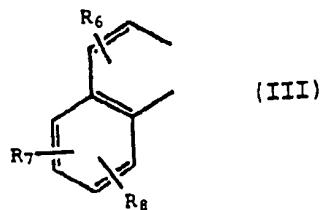
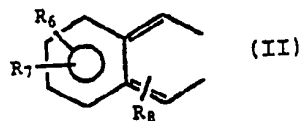
本発明は式 (V I) :

(14)

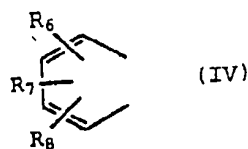


[式中、 R_3 は水素または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

Aは、



、および



よりなる群から選択され；

R_6 および R_7 は独立に水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 COR_5 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 CO_2R_5' 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_n$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ または OR_5 であり；

R_5 は独立に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_5' は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_8 は R_6 基、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim$

C_8 シクロアルキル— ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル— ($C_1 \sim C_3$) アルキル

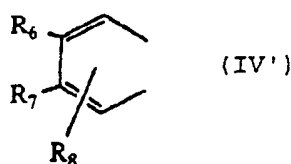
、 $C_7 \sim C_{16}$ アルールアルキルよりなる群から独立に選択され；

R_9 および R_{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アルールアルキルよりなる群から独立に選択され；

R_6 および R_7 は基Aの炭素原子と共に5～8員炭素環を形成し；

R_{12} は水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から選択され；

m は1または2である。但し、Aが



(式中、 R_6 および R_7 は水素、ハロおよびORよりなる群から選択される。)である場合は、 R_8 は水素であり得ない。]の有用な化合物、若しくは薬学的に許容し得る塩またはそれらの溶媒和物を提供する。

発明の詳細な記述

本明細書で用いる「治療」の語は、上にあげた物理的およびまたは心的状態の予防、または一旦発生した場合には発生した物理的および／または心的状態の改善または除去を含む。

「中枢神経系への障害」という句は、脊髄、神経管、脳の硬膜への障害を含むが、これに限定されない。中枢神経系への障害は陰莖強直、髄液不均衡および他の5-HT_{1c}不均衡、および中枢神経系障害から生じる関連する状態を含む。

本明細書で用いる「 $C_1 \sim C_n$ アルキル」($n = 2 \sim 10$)の語は、1～特定した数の炭素原子を有する分枝または直鎖のアルキルを表わす。典型的な $C_1 \sim C_6$ アル

キル基は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル等を含む。

本明細書で用いる「 $C_2 \sim C_n$ アルケニル」($n=3 \sim 10$)の語は、2～10個の炭素原子および少なくとも一個の2重結合を有するオレフィン性不飽和の分枝または直鎖の基を表す。該基は分枝または直鎖であり得る。そのような基の例は、1-プロベニル、2-プロベニル($-CH_2-CH=CH_2$)、1,3-ブタンジエニル($-CH=CHCH=CH_2$)、1-ブテニル($-CH=CHCH_2CH_3$)、ヘキセニル、ペンテニル等を含む。

「ハライド」、「ハロゲン」および「ハロ」の語は、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素を含む。好ましいハロゲンは塩素である。

「ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル」および「ハロ($C_2 \sim C_6$)アルケニル」の語は、1以上の利用し得る炭素原子に付いた1以上の独立に選択されたハロ原子を有するアルキルまたはアルケニル置換基を言う。これらの語には、クロロメチル、ブromoエチル、トリフルオロエチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチレニル、3-ブromoプロピル、3-ブromo-1-プロベニル、2-ブromoプロピル、2-ブromo-1-プロベニル、3-クロロブチル、3-クロロ-2-ブテニル、2,3-ジクロロブチル、クロロエチレニル、5-フルオロ-3-ペンテニル、3-クロロ-2-ブromo-5-ヘキセニル、3-クロロ-2-ブromoブチル、トリクロロメチル、ジクロロエチル、1,4-ジクロロブチル、3-ブromoペンチル、1,3-ジクロロブチル、1,1-ジクロロプロピル等が含まれる。より好ましいハロー($C_1 \sim C_6$)アルキル基は、トリクロロメチル、トリクロロエチル、およびトリフルオロメチルである。最も好ましいハロー($C_1 \sim C_6$)アルキルはトリフルオロメチルである。

「 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル」の語は式 $C(O)(C_1 \sim C_9)$ アルキル基を表す。典型的な $C_1 \sim C_{10}$ アルカノール基は、アセチル、プロパノイル、ブタノイル等を含む。

「 $C_1 \sim C_6$ アルキル)・アミノ」($m=1 \sim 2$)の語は、基のアルキル部分が直鎖また分枝であるモノーまたはジアルキルアミノ基を言う。そのような基の例はメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、2-プロピルアミ

ノ、1-プロピルアミノ、ジ(n-プロピル)アミノ、ジ(イソプロピル)アミノ、メチル-n-プロピルアミノ、t-ブチルアミノ等である。

「 $C_3 \sim C_n$ シクロアルキル」($n=4 \sim 8$)の語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを表す。

「置換($C_3 \sim C_n$)シクロアルキル」の語は、シクロアルキル基が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 CO_2R 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_n$ アミノ、 $-SR$ および OR よりなる群から独立に選択される1~4個の置換基で置換されている、上に記載したシクロアルキル華を言う。

「 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$)アルキル」の語は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル基により末端炭素で置換された直鎖のアルキル基を言う。典型的なシクロアルキルアルキル基には、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルメチル、3-シクロペンチルプロピル等が含まれる。

「 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル」の語は、5~8個の炭素原子を有するオレフィン性不飽和の環、例えばフェニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタジエニル、シクロオクタトリエニル等を表す。

「置換($C_5 \sim C_8$)シクロアルケニル」の語は、シクロアルケニル基が、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ($C_1 \sim C_6$)アルキル、ハロ($C_2 \sim C_6$)アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 COR 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 $C_7 \sim C_{16}$ アルールアルキル、 CO_2R 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_n$ アミノ、 $-SR$ および OR よりなる群から独立に選択された1~4の置換基で置換された、上に記載したシクロアルケニル基を言う。

「 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$)アルキル」の語は、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル基により末端炭素で置換された直鎖の $C_1 \sim C_3$ アルキル基を表す。

「アリール」の語は、フェニルまたはナフチルを表す。アリール基は未置換でもよく、または $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロ

アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、フェニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $CO R_5$ 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 OR_5 および $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から独立に選択された1または2の置換基を有してもよい。置換基はアリール環の任意の利用可能な位置にあつてよい。

「 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキル」の語は、アルキル基が直鎖（例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピルまたはフェニル-*t*-ブチル）また分枝であるアリール- ($C_1 \sim C_{10}$) アルキル置換基を言う。アルキル部分は付着点で親分子に結合する。

「 $5-H T_{1c}$ 受容体の選択的結合」の語は、 $5-H T_2$ 受容体を結合するよりも、 $5-H T_{1c}$ 受容体を大きい程度に結合する方法を言う。

「プロトン酸」とは酸性の水素を有する酸を言う。好ましいプロトン酸は水性媒体中の塩酸、ギ酸、過塩素酸、硫酸、およびリン酸を含む。最も好ましいプロトン酸は塩酸、硫酸、およびギ酸である。

「有機溶媒」の語は、ハロゲン化炭化水素、エーテル、トルエン、キシレン、ベンゼンおよびテトラヒドロフラン等の炭素を含む溶媒を含む。

「アジテート (agitate)」の語は、攪拌、遠心、混合および他の類似の方法等の技術を含む。

「非プロトン溶媒」の語は、酸性の水素を含まない中程度に大きい誘電率を有する極性溶媒を言う。一般的なプロトン溶媒の例はジメチルスルホキシド (DMSO)、ジメチルホルムアミド、スルホラン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、メチル-*t*-ブチルエーテル、または1,2-ジメトキシエタンである。

「プロトン溶媒」の語は、酸素に結合し、それ故かなり酸性である水素を含有する溶媒を言う。一般的なプロトン溶媒には、水、メタノール、エタノール、2-プロパノールおよび1-ブタノールを含む。

「不活性雰囲気」の語は、混合物が窒素またはアルゴンのような不活性ガスの層が覆われている反応条件を言う。

本明細書で用いる略号は特に述べない限りその受容された意味を有する。例えば「Me」および「Et」は、それぞれメチル、エチルを表し、「t-Bu」はtertiary-ブチルを表す。「RT」なる略号は特記しない限り室温または周囲温度を表す。

「リガンド」の語は、5-HT_{1c}および/または5-HT₂受容体により結合されている化合物を言う。5-HT_{1c}選択的リガンドとして有用な化合物は、5-HT_{1c}受容体部位を選択的に占めるのに用い得、または5-HT_{1c}受容体部位の選択的アゴニストとして作用し得る。同様に5-HT_{2a}または5-HT_{2b}選択的リガンドである化合物は、それぞれ5-HT_{2a}または5-HT_{2b}受容体部位を選択的に占めるのに用い得る。

「実質的に純粋」の語は、少なくとも約90モル%、より好ましくは少なくとも約95モル%、最も好ましくは少なくとも98モル%の所望のエナンチオマーまたは立体異性体が、他の可能な立体配置に比べて存在することを意図する。

本明細書において用いる「機能性腸障害」の語は、(1)腹痛および/または(2)乱れた排便の症状(急迫、張り、不完全な排便感、変化した糞便の形(コンシステンシー)および変化した腸フリクエンシー/タイミング)および/または(3)鼓張(拡張)により表される機能性胃腸傷害を言う。「機能性腸障害」の語は、過敏性腸症候群、過運動、イチャシア、高張性の下部食道括約筋、タッチイグストリア、便秘、過敏性腸症候群に関連する過運動を含むが、これらに限定されない。

クレームした式(I)およびすべての化合物は様々な無機または有機酸と酸付加塩を形成し得る。用いることができる典型的な酸は硫酸、塩酸、臭化水素酸、リン酸、次リン酸、ヨウ化水素酸、スルファミン酸、クエン酸、酢酸、マレイン酸、リンゴ酸、コハク酸、酒石酸、ケイ皮酸、安息香酸、アスコルビン酸、マンデル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、馬尿酸を含む。式(I)の化合物の薬学的に許容し得る酸付加塩が特に好ましい。

本発明の化合物は5-HT_{1c}受容体をモジュレートし、またはブロックするのに有用である。本発明の化合物のあるものはその用途に好ましい。好ましい式(

I) の化合物は次の特徴を有する化合物である：

- A) R_1 が水素である；
- B) R_2 が水素またはメチルである；
- C) R_3 が水素またはメチルである；
- D) R_4 が $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルまたは置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルであり、置換基は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NO_2 、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 COR_5 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) \cdot アミノ、 $-SR_5$ および OR_5 よりなる群から選択される；
- E) A が式 I I I の基である；
- F) A が式 I V の基であり、 R_6 および R_7 は $C_1 \sim C_6$ アルキルまたはハロであり、 R_8 は水素、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、ハロ、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニルまたは置換フェニルである；
- G) R_2 が水素である；
- H) R_3 が水素である；
- I) R_4 が置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニルであり、置換基は水素、 NO_2 、ハロ、($C_1 \sim C_6$ アルキル) \cdot アミノ および OR_5 よりなる群から選択される；
- J) A が式 I V の基であり、 R_6 は水素であり、 R_7 および R_8 はハロまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルよりなる群から独立に選択される。

より好ましい種類は次の特徴を有する：A \sim C、E または F および I。

最も好ましい種類の化合物は次の特徴を有する：A および G \sim J。

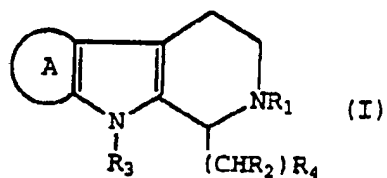
選択的な 5-H T_{1c} リガンドとしての使用に最も好ましい種類の化合物は次の特徴を有する：A \sim D および E または J。

選択的な 5-H T_{1c} リガンドとしての使用に最も好ましい種類の化合物は次の特徴を有する：A および G \sim J。

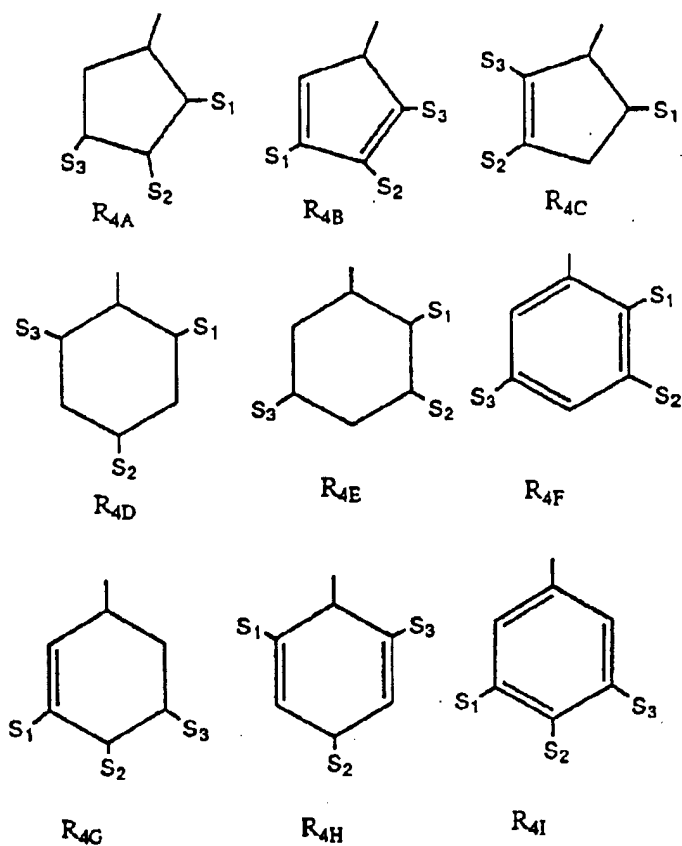
式 (I) の化合物は有用な中枢神経系活性を有する。表 1 はいくつかの式 (I) の化合物を説明する。表 1 の欄の項目中の用語は式 (I) を参照する。表に用いた「S 1」、「S 2」および「S 3」なる項目は R_4 基の置換基を意味する。

R_4 欄中の式は単に R_4 の構造の核を意味する。 $R_4 S_1$ 、 $R_4 S_2$ および $R_4 S_3$ 欄に

掲げた3つの置換基は、 R_4 式中の水素原子のいずれかを置換して、所望の化合物を与え得る。



R_4 についての略号は次のことを意味する。



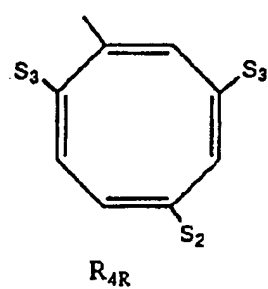
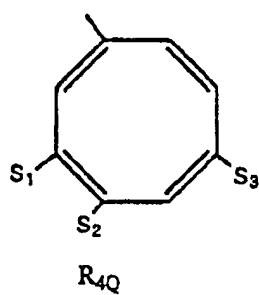
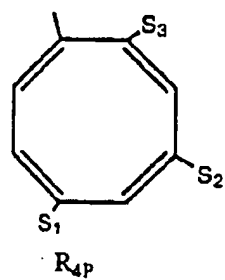
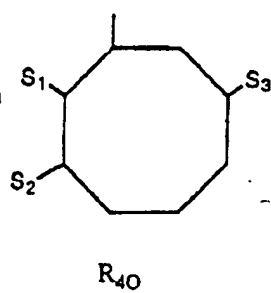
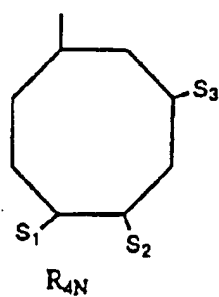
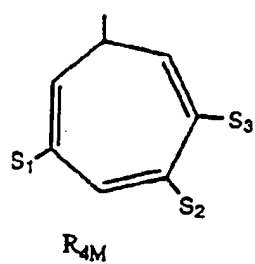
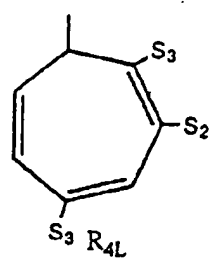
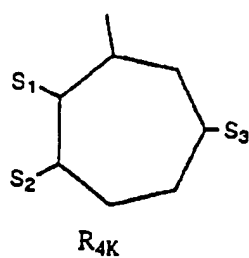
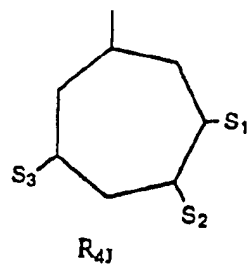


表 1

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	S ₁	S ₂	S ₃
II	H	H	H	R _{4A}	H	Me	H	H	OMe	
III	Me	Me	Me	R _{4B}	Me	Me	H		OMe	H
IV	Et	Et	Et	R _{4C}	H	Br	F	OMe	OMe	H
II	H	1-ヘキシル	Pr	R _{4D}	Et	H	H	NMe ₂	H	H
III	Me	2-ヘプタール	H	R _{4E}	-CH=CH ₂	Cl	H	NBu ₂	H	H
IV	Et	i-Pr	Me	R _{4F}	H	C ₃ H ₅	F	NPr ₂	H	H
II	H	t-Bu	Et	R _{4G}	H	H	C ₄ H ₇	NHMe	H	H
III	Me	i-Bu	Pr	R _{4H}	OH	OMe	H	NHBu	H	H
IV	Et	Pr	H	R _{4I}	H	H	ph	NHPr	H	F
II	H	Bu	Me	R _{4J}	NO ₂	t-Bu	H	CH ₂ Cl	H	H
III	Me	H	Et	R _{4K}	Pr	Me	F	OH	OMe	F

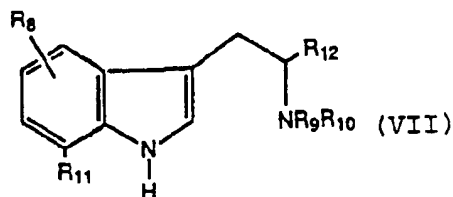
表1 (続)

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	S ₁	S ₂	S ₃
IV	Et	Me	Pr	R _{4L}	H	H	C ₁₀ H ₇	NO ₂	OMe	OMe
II	H	Et	H	R _{4H}	Cl	CH ₂ Br	H	Cl	OH	Br
III	Me	H	Me	R _{4N}	-C-Cl=CH ₂	F	H	Cl	OMe	OH
IV	Et	Me	H	R _{4O}	OMe	OMe	OMe	Br	OMe	OMe
II	Pr	Bu	Me	R _{4P}	OEt	OMe	OH	SH	H	F
II	H	H	H	R _{4O}	H	NMe ₂	NHMe	NO ₂	H	H
III	Me	Me	Me	R _{4R}	CH ₂ F	H	Et	H	F	NHBU
IV	Et	Et	Et	R _{4A}	-CH=CHBr	H	Me	COMe	NMe ₂	H
II	H	Pr	Pr	R _{4B}	F	CO ₂ H	H	CO ₂ H	H	H
III	Me	Bu	H	R _{4C}	H	NO ₂	CO ₂ CH ₃	OMe	NO ₂	OMe
IV	Et	2-ブチル	Me	R _{4D}	Br	OH	OEt	OEt	NMe ₂	OMe

表1 (続)

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₆	R ₇	R ₈	S ₁	S ₂	S ₃
II	H	C ₅ H ₁₁	Et	R _{4E}	H	OMe	OMe	NMe ₂	H	H
III	Me	C ₆ H ₁₃	Pr	R _{4F}	H	OEt	Cl	Cl	OMe	OMe
IV	Et	H	H	R _{4G}	F	OBu	C ₆ H ₅	F	OEt	OH
II	H	Me	Me	R _{4H}	OMe	OPr	C ₆ H ₅	OMe	OH	NO ₂
III	Pr	Et	Et	R _{4I}	H	H	H	H	H	H
IV	Pr	Pr	Pr	R _{4J}	H	H	H	H	H	H
II	Pr	Bu	H	R _{4K}	H	H	H	H	H	H
III	Me	H	Me	R _{4L}	OMe	H	C ₁₀ H ₇	Br	Br	SH
IV	Me	Me	Et	R _{4M}	Cl	NMe ₂	NO ₂	OMe	F	COC ₂ H ₅
II	H	H	Pr	R _{4N}	Me	Et	COC ₂ H ₅	OMe	OMe	OMe

下の式 (V I I) の構造を有する式 (V I) の化合物若しくは薬学的に許容し得る塩またはそれらの溶媒和物が、5-HT_{2A}、5-HT_{2B}および/または5-HT_{2C}受容体をモジュレートするのに特に好ましい。



(式中、 R_8 は水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、ハロ、ハロ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、ハロ ($C_2 \sim C_6$) アルケニル、 COR_5 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルカノイル、 CO_2R_5' 、($C_1 \sim C_6$ アルキル) $_n$ アミノ、 NO_2 、 $-SR_5$ 、 OR_5 、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、置換 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、および $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から選択され；

R_5 は独立に水素または $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_5' は $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R_9 および R_{10} は、水素、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルケニル- ($C_1 \sim C_3$) アルキル、 $C_7 \sim C_{16}$ アリールアルキルよりなる群から独立に選択され；

R_{11} は $C_1 \sim C_4$ アルキル、 OR_5' 、フルオロ、ブロモ、ヨードおよびクロロよりなる群から選択され；

R_{12} は水素および $C_1 \sim C_3$ アルキルよりなる群から選択される。)

式VIIの化合物は5HT_{2A}、5HT_{2B}および/または5HT_{2C}受容体をモジュレートするのに特に有用である。本発明の範囲にあるいくつかの化合物はその用途に好ましい。表の形で掲げた次の本発明の態様および化合物の特徴を独立に組合せて、本発明の様々な好ましい化合物および態様を得る。本発明の態様の好ま

しい次のリストは本発明の範囲をいかなる方法においても限定することを意図するものではない。

A) R_9 および R_{10} がそれぞれ水素である。

- B) R_{11} が $C_1 \sim C_3$ アルキルである。
- C) R_{11} がクロロ、フルオロまたはブロモである。
- D) R_{11} が $-OCH_3$ である。
- E) R_6 が $C_1 \sim C_4$ アルキルである。
- F) R_6 がメチルである。
- G) 1以上の式V I Iの化合物を用いて5HT_{2A}受容体を結合する方法。
- H) 1以上の式V I Iの化合物を用いて5HT_{2B}受容体を結合する方法。
- I) 1以上の式V I Iの化合物を用いて5HT_{2C}受容体を結合する方法。
- J) 機能性の腸障害を治療するための1以上の式V I Iの化合物の使用法。
- K) 機能性の腸障害を治療するための5HT_{2B}受容体のモジュレーションに有用な1以上の式V I Iの化合物の使用法。
- L) 過敏性腸症候群を治療するための1以上の式V I Iの化合物の使用法。
- M) 式V I Iの化合物および1以上の薬学的に許容し得る賦形剤を含んでなる薬学的製剤。

式V I の化合物の例には、6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミン、5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-ブロモ-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン、1-H-ベンズ(G)インドール-3-エタンアミン、5-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、7-メトキシ-1H-インドール-3-エタンアミン、7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミン、7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、5-フルオロ-7-メトキシ-1H-インドール-3-エタンアミン、2-メチル-5-ニトロ-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、2-エチル-7-フルオロ-1H-

インドール-3-エタンアミン、2-メチル-7-フルオロ-N-ジメチルトリプタミン、7-クロロ-N-メチルトリプタミン、5-クロロ-7-メチル-N-エチルトリプタミン、6-(1-プロベニル)-7-メトキシ-N-メチルトリ

プタミン、6-ジメチルアミノ-7-エトキシ-N-メチルトリブタミン、6-(2-ブテニル)-7-エトキシ-1H-インドール-3-エタンアミン、4,7-ジクロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、5-メチルアミノ-7-プロピル-1H-インドール-3-エタンアミン、5-メトキシ-7-エトキシ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-チオメチル-7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミン、5-クロロメチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン、5-シクロヘキシル-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン、5-ベンジル-7-プロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、5-シクロプロピルメチル-7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-プロモエチル-7-プロモ-1H-インドール-3-エタンアミン、6-(クロロ-1-プロペニル)-7-エチル-1H-インドール-3-エタンアミン、6-(2-シクロヘキセニル)-7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミン、2-メチル-5-メチル-7-クロロ-N-メチルトリブタミン、および2-メチル-7-クロロ-N-メチルトリブタミンを含むが、これらに限定されない。

本発明は式、I、V、VIおよびVIIの化合物のラセミ混合物および実質的に純粋な立体異性体を期待する。「エナンチオマー」の語は有機化学で通常用いられているように用い、偏光面を回転する物質を示す。従って「-エナンチオマー」は偏光面を左に回転させ、式IおよびVの左旋性の化合物を期待する。+および-エナンチオマーはよく知られた古典的分割技術を用いて単離できる。そのような方法を記述する1つの特に有用な文献はJacques等、*Enantiomer, Racemates, and Resolution* (John Wiley and Sons 1981)である。適当な分割法は直接結晶化、飛沫同伴、および光学活性な溶媒による結晶化を含む。Chrisey, L. A., *Heterocycles* 267巻、30頁(1990)。好ましい分割法は光学

活性な酸を用いた結晶化、またはA. I. Meyers, Loewe, M. F. 等、*Tetrahedron Letters*, 3291巻、26頁(1985)、Meyers, A. I等、*J. Am. Chem. Soc.*, 4778巻、110頁(1988)の方法を用いる、実施例46に記載のキラル合成による。好ましい光学活性な酸はショウノウスルホン酸および酒石酸の

誘導体である。

本発明はRおよびS立体配置の両方を包含する。「R」および「S」の語は有機化学で一般に用いられるように本明細書中で用い、キラル中心の特異的な立体配置を示す。R. T. MorrisonおよびR. N. Boyd、Organic Chemistry 138～139ページ（第4版、Allyn & Bacon Inc.、ボストン）およびOrchin等、The Vocabulary of Organic Chemistry、126ページ（John Wiley and Sons, Inc.）参照。

例えば本発明は、 $(-)-(S)-7\text{-メチル}-8\text{-ブromo}-1-[(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール； $(-)-(S)-5,7\text{-ジメチル}-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-1-[(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール； $(-)-(S)-5\text{-フルオロ}-6\text{-メチル}-1-[(2\text{-クロロ}-3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール；および $(-)-(S)-6\text{-メチル}-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-[(3,4\text{-ジメチルフェニル})\text{メチル}]-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール等の化合物を含むが、これらに限定されない。本発明はまた $(+)-(S)-7\text{-メチル}-8\text{-ブromo}-1-[(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール； $(+)-(S)-5,7\text{-ジメチル}-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-1-[(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール； $(+)-(S)-5\text{-フルオロ}-6\text{-メチル}-1-[(2\text{-クロロ}-3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール； $(-)-(R)-7\text{-メチル}-8\text{-ブromo}-1-[(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール； $(-)-(R)-5,7\text{-ジメチル}-1,2,3,$

$4\text{-テトラヒドロ}-1-[(3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-9\text{H-ピリド}[3,4\text{-b}]$ インドール； $(-)-(R)-5\text{-フルオロ}-6\text{-メチル}-1-[(2\text{-クロロ}-3,4\text{-ジメトキシフェニル})\text{メチル}]-1,2,3,4\text{-テトラヒドロ}-9\text{H}$

ーピリド[3,4-b]インドール; および(-)-(R)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール; (+)-(R)-7-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール; (+)-(R)-5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール; (+)-(R)-5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール; および(+)-(S)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドールを含むがこれらに限定されない。

本発明の化合物は適当な溶媒と水和物および溶媒和物を形成することが知られている。溶媒和物製造のための好ましい溶媒は水、アルコール、テトラヒドロフラン、DMFおよびDMSOを含む。好ましいアルコールはメタノールおよびエタノールである。他の適当な溶媒は溶媒分子の大きさを基準にして選択し得る。小さい溶媒分子は対応する溶媒和物形成を容易にするために好ましい。溶媒和物また水和物は結晶化工程または塩形成工程中に典型的には形成される。溶媒和物に関する1つの有用な文献はSykes, Peter, A Guidebook to Mechanism in Organic Chemistry, 6巻、56頁(1986、John Wiley & Sons、ニューヨーク)である。本明細書に用いる「溶媒和物」の語は、一水和物および二水和物等の水和物の形を含む。

本発明の化合物は当業界で理解されている化学的な方法を用いて製造し得る。しかしながら本発明の式(I)の化合物を製造する最も好ましい方法はスキームVの方法を用いる。式VIまたはVIIの化合物を製造する最も好ましい方法は後でスキームIIで説明する。R₉および/またはR₁₀が水素でない化合物は対応

するトリプタミンの直接アルキル化または還元的アルキル化を含む当業界で認識された方法により製造し得る。R₁₂がC₁~C₃アルキルである化合物は還元的ア

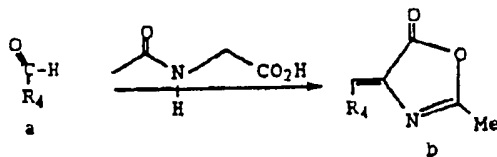
ルキル化法を用いて製造し得る。

R_2 が水素である式 I の化合物は、式 (i) のラクトン化合物をプロトン酸の存在下に式 (h) のアミンと接触させることにより調製し得る。このPictet-Spenglerタイプの反応は一般的に適用可能であり、望ましい収量を与え、安定な中間体を製造する。さらに反応生成物は典型的には所望の塩として直接単離してよい。

本発明の化合物の出発物質として用い得る式 (a) の化合物は当業界で知られている販売者から購入でき、またはよく知られた化学技術を用いて製造してもよい。本発明の化合物の有用な出発物質として有用な式 (b) の化合物はスキーム I により示されるようにして製造し得る。 R_4 基は上に定義した通りである。

本発明の化合物を製造する方法は次のパラグラフで詳細に議論する。

スキーム I



スキーム I における化合物 (a) は、所望の生成物に応じて、置換されていても置換されていなくてもよい。アザラクトン (b) 出発物質の製造に必要な大部分の式 (a) の化合物は商業的に入手し得る。更なる置換された式 (a) の化合物は一般的な方法を用いて製造し得る。Furniss, B. S等、Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry (John Wiley、ニューヨーク、1989) の特に989～993ページを参照。

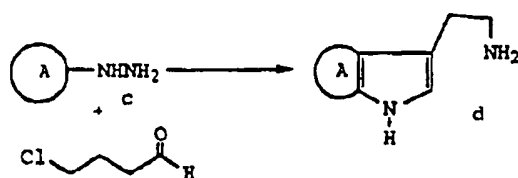
一般にスキーム I の反応は無水酢酸中の化合物 (a) 、アセチルグリシンおよび酢酸ナトリウムの溶液を調製することにより開始する。反応は約2～15時間、約90～110℃に一般的加熱する。反応混合物をほぼ周囲温度まで冷却し、不活性条件下に約0～10時間攪拌する。反応時間は R_4 基の置換度および望ましい反応の完結に応じて変化するであろう。

反応が終了したら混合物を水中に攪拌しながら注ぐ。アザラクトン (b) を濾

過等の標準的な単離技術により単離し、減圧下に乾燥してもよい。

スキーム I I 中の化合物 (d) を式 (I) の化合物の出発物質として用いる。これらの化合物は商業的に入手することができ、またはトリプタミンに適用するよく知られたFisherのインドール合成を用いて製造してもよい。Fisher合成をスキーム I I により示す。「A」は上に定義した通りである。

スキーム I I



スキーム I I に用いるクロロブタナール化合物はクロロブチルクロライドの水素化により調製し得る。他のハロブタノール化合物はスキーム I I 水素に適しているかもしれない。水素化はPd/C等の触媒の使用により促進され得る。スキーム I I I における出発物質 (c) は購入してもよく、公知方法を用いて製造してもよい。March, J.、Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure、3版 (John Wiley & Sons、ニューヨーク、1985) の特に1163ページを参照。

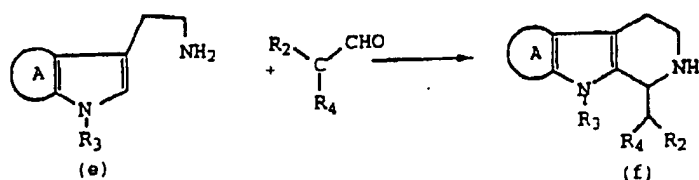
Fisher合成は炭酸ナトリウムのような適当な飽和塩基を、クロロホルムのような有機溶媒中のヒドラジン塩の攪拌した懸濁液に加えることにより一般的に開始する。ヒドラジン塩酸塩は一つの特に好ましいヒドラジン塩である。所望のヒドラジン遊離塩基を有機相で抽出する。その油をアルコールと水の溶液に入れ、酢酸ナトリウムのような適当な塩基で処理する。ハロブタナールを加え、窒素のような不活性ガスで管をバージする。生成した混合物を約90～110℃に加熱した油浴に置く。混合物は約17～19時間加熱すべきである。混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下に濃縮する。残留物をクロロホルム/メタノールおよび炭酸ナトリウム水溶液等の、適当な有機相および塩基性の水性の相に分配する。有

機相を濃縮し、得られた化合物 (d) をフラッシュクロマトグラフのような標準的方法により精製する。クロマトグラフィを用いるなら、生成物を含む画分を一

緒にし濃縮する。その油は約1%のアルコールを含むジエチルエーテル等の適当な溶媒に溶解する。好ましいアルコールはメタノールである。混合物を乾燥HClガスのような乾燥した酸の気体で処理し、所望の化合物(d)の対応する酸付加塩を製造する。

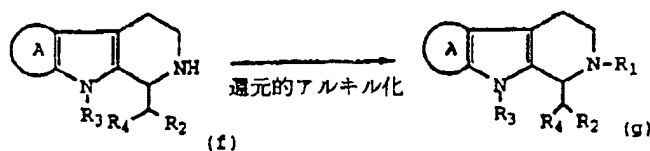
化合物(I)の化合物を製造する1つの方法はスキームIIIにより示されるPictet-Spengler反応を用いる、置換基は上に定義した通りである。

スキームIII



一般的にスキームIIIの反応は、エタノールまたはメタノール等の適当な溶媒中で選択したアルデヒドと共に化合物(e)を約35~50時間還流させることにより行う。沈澱した反応生成物(f)を濾過等の一般的単離方法により集め、再結晶により精製してもよい。 R_1 置換基を有する化合物が望ましいならその反応の次に還元的アルキル化を行う。還元的アルキル化はスキームIVにより表される。

スキームIV

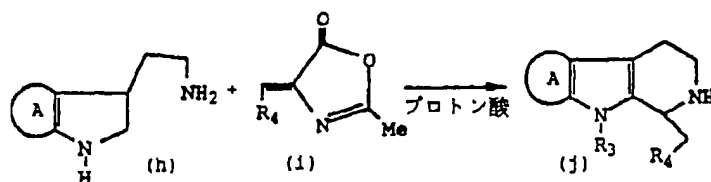


プロトン酸とアルデヒドの溶液を化合物(f)の水溶液に一般的には加える。最も好ましいプロトン酸はギ酸である。最も好ましいアルデヒドはホルムアルデヒドである。当業者は他の適当な試薬を容易に選択して、還元的アルキル化を促進することができる。生じた溶液を約4~80時間還流する。還流後溶液を炭酸カリウム等の適当な塩基を用いて塩基性にすべきである。所望の生成物をクロロホルム等の適当な有機溶媒で次に抽出する。生成物を乾燥し、濃縮し、フラッシュ

ュクロマトグラフィ等の公知方法により精製する。

R_2 が水素である式 (I) の化合物を製造する好ましい方法はスキーム V により示される上に記載した改変Pictet-Spengler反応を用いる。置換基は上に定義した通りである。

スキーム V

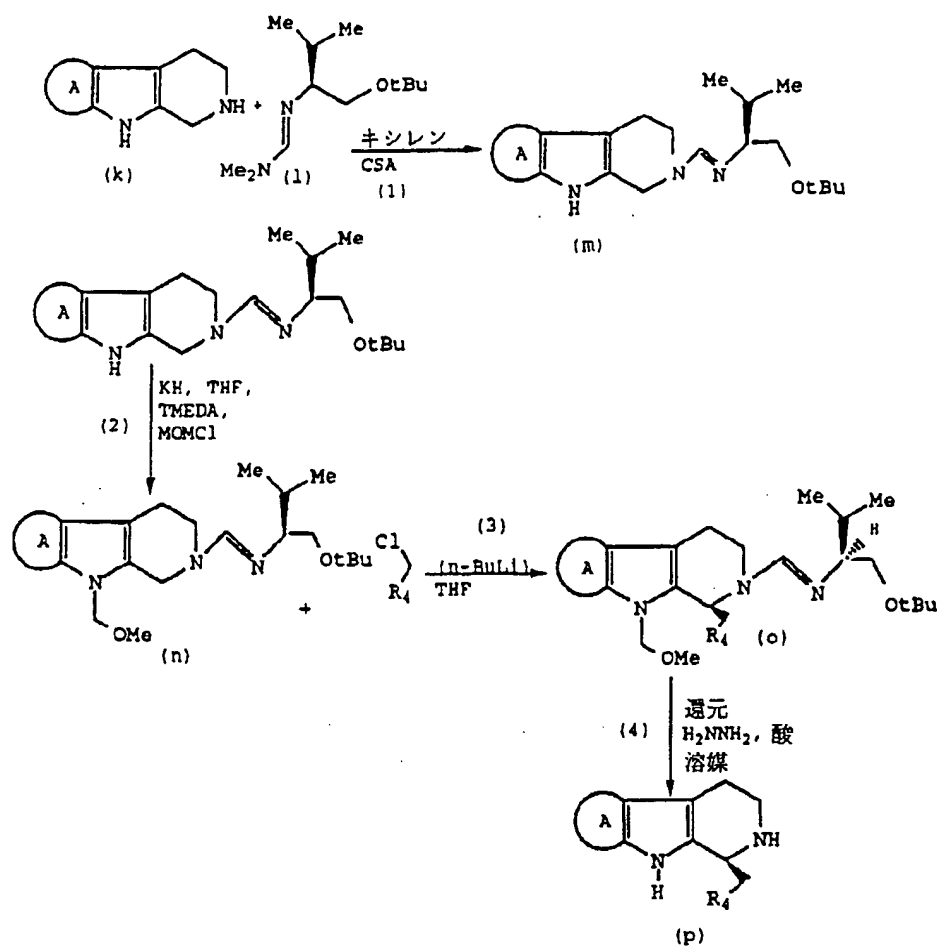


化合物 (h) と化合物 (i) を適当なプロトン酸水溶液中で接触させる。この工程は不活性条件下に完了させ得る。化合物 (h) および化合物 (i) を大気または不活性条件下に約 20～30 時間還流させてもよい。好ましいプロトン酸は硫酸および塩酸を含む。最も好ましい酸溶液は 1 N-HCl である。直接的な単離が有効でないなら、反応混合物を炭酸カリウム等の適当な塩基で中和し、その後クロロホルム等の有機相で抽出してもよい。生成物は溶媒除去により、次にシリカゲルクロマトグラフィ等のクロマトグラフ的単離または他の一般的な単離技術により単離し得る。典型的には生成物は酸付加塩として単離する。適当な塩の形は上に議論している。

上に述べたように本発明の化合物は分割されたエナンチオマーとして存在し得る。単独の (−) エナンチオマーは、下のスキーム VI によって表される A. I. Meyers の化学分割法によって製造し得る。(+) エナンチオマーは上に議論した

公知の分割技術を用いて製造し得る。すべての置換基は上に定義した通りである。

スキーム V I



スキーム V I において C S A はショウノウスルホン酸を示す。ブチルホルマジン (I) は公知の方法を用いてアミノ酸バリンから製造する。他のホルマジン化合物も作用するであろう。工程 1 においては化合物 (k) およびブチルホルマジン (l) の溶液を約 70~80 時間還流する。還流反応の生成物をフラッシュクロマトグラフィ等の標準的な単離法により精製できる。単離した油は更に精製することなく使用し得る。

工程 1 で製造した化合物 (m) をテトラヒドロフラン (THF) 中のカリウムヒドライド (KH) の懸濁液に加える。テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) および次にクロロメチルメチルエーテル (MOMCl) を工程 2 に示すように溶液に加える。その混合物を約 1 時間攪拌する。混合物を水で処理し、ジ

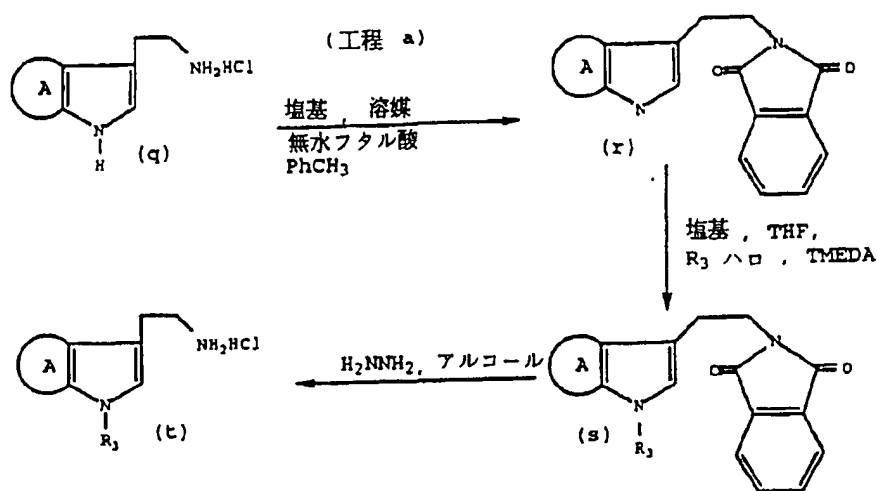
エチルエーテル等の適当な有機溶媒と水の間に分配する。生成物は有機相で抽出し、炭酸カリウムで乾燥し、濃縮すべきである。生成した油は更なる精製なしに次の工程で用いてもよい。

工程3においては、 $n\text{-BuLi}$ を乾燥THF中のホルマジンの攪拌した、冷却した(約 $-76\sim-80^\circ\text{C}$)溶液にゆっくり滴下する。その溶液を約1時間攪拌し、次に乾燥THF中の該クロロ化合物を添加する。溶液をさらに約4~5時間温度を下げて攪拌する。その混合物を約4~14時間室温まで冷却する。湿ったTHFを加え、溶液を濃縮する。残留物をクロロホルム等の適当な有機溶媒に溶解し、水で洗浄する。有機層を炭酸ナトリウム等の適当な乾燥剤で乾燥し、濃縮し所望の生成物の沈澱を促進する。生成物をフラッシュクロマトグラフィにより単離し、濃縮してもよい。生成した油を更なる精製なしに次の工程で用いてよい。

工程4により表される脱保護反応は温度を下げて(約 0°C)始まる。水、酢酸、ヒドラジン水和物を化合物(9)に加える。反応温度を約60~120時間約 $-10\sim-20^\circ\text{C}$ に下げる。混合物を周囲温度まで温め、濃縮する。生成物をクロロホルム等の適当な有機相に溶解し、水で洗浄する。有機相を炭酸ナトリウム等の適当な乾燥剤で乾燥し、粘稠な油まで濃縮する。その油をジエチルエーテル等の適当な溶媒に溶解し、適当な有機または無機酸で処理して所望の酸付加塩を得る。その塩を単離し、一般的な化学的方法により精製する。

所望の生成物が R_3 位置でアルキル基を有するならスキームVIIにより表される反応を用い得る。

スキーム V I I



スキーム V I I において炭酸ナトリウム等の適当な塩基の飽和溶液を化合物 (q) に加える。所望の化合物 (q) の塩は上のスキーム I I の方法により製造し得る。その混合物を周囲温度で約 1 時間攪拌する。層分離し、水層をクロロホルム等の適当な有機溶媒で抽出する。有機層を硫酸ナトリウム等の適当な乾燥剤で乾燥し、濃縮する。残留物をトルエン等の適当な溶媒中に溶解し、無水フタル酸で処理する。溶液を約 10 ~ 20 時間アゼトロップ乾燥により還流する。溶液を冷却し、濃縮し、再結晶して、化合物 (r) を得る。

次に工程では、化合物 (r) を T H F 中で混合する。乾燥 T H F 中のポタシウムハイドライド等の適当な塩基の冷却した (約 0 °C) 懸濁液を化合物 (r) の溶液にゆっくり加える。塩基の添加後、混合物を約 1 時間攪拌する。テトラメチルエチレンジアミン (T M E D A)、次にヨウ化メチル (M e I) 等のハロアルキルを加える。約 1 時間後、反応を水の添加により停止させ、次にジエチルエーテル等の適当な有機層により抽出する。有機層を硫酸マグネシウム等の適当な乾燥剤で乾燥させ濃縮する。

濃縮した化合物 (s) の溶液は次工程に直接用い得る。それをメタノール等の適

当な溶媒と接触させ、ヒドラジンで処理する。混合物を約 2 時間還流させる。混

合物を周囲温度まで冷却し、HCl等の濃い酸で処理する。混合物を次にアルコールで処理し、約10～20時間還流させる。好ましいアルコールはメタノール、エタノールおよびブタノールを含む。周囲温度まで冷却後、混合物を適当な有機および水相間に分配する。1つの適当な組合せはクロロホルムと炭酸ナトリウム濃厚溶液である。水層を更に抽出し、有機層を合せ、乾燥し、濃縮する。生成物をフラッシュクロマトグラフィにより精製し、濃縮し、所望の塩に変換してもよい。生成した化合物(t)をスキームIIIまたはスキームVで用いて、所望の式(I)の化合物を製造してもよい。

次の実施例は式(I)の化合物のあるものの製造を説明する。実施例は説明のためだけであり、本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

カラムクロマトグラフィの方法は標準的なフラッシュクロマトグラフィ技術を用いた。適当なフラッシュクロマトグラフィ技術を記載した1つのよく知られた文献は、Still, W.C., KahnおよびMittra, J. Org. Chem., 43巻、2932頁(1978)である。生成物を含む画分を一般的には減圧下蒸発させて生成物を得る。

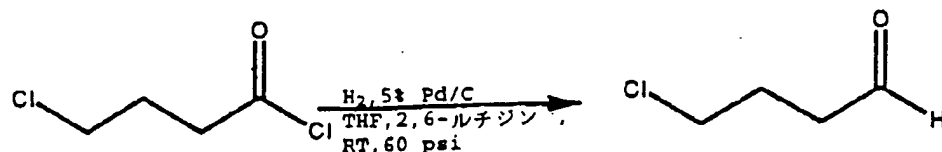
施光度はメタノール、ピリジン、または他の適当な溶媒を用いて得た。

個々の化合物の塩酸塩は、メタノール等のアルコールを含むジエチルエーテルまたは他の適当な溶媒混合物中に遊離塩基を置くことにより調製した。このエーテル溶液を攪拌しながらジエチルエーテル中のHCl溶液を溶液が酸性になる迄滴下した。或いはエーテル溶液を乾燥HClガスで処理した。

個々の化合物のマレイン酸塩は、酢酸エチルまたは他の適当な溶媒中に遊離塩基を入れ、マレイン酸で処理することにより調製した。生成した沈澱を濾過し乾燥して、遊離塩基の対応する塩酸塩またはマレイン酸塩を得た。

製造1

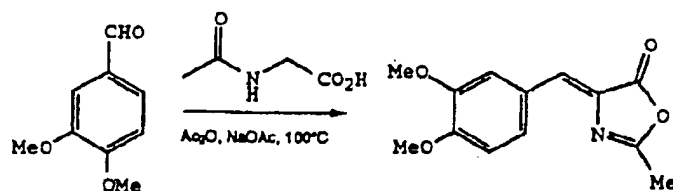
4-クロロブタナールの製造



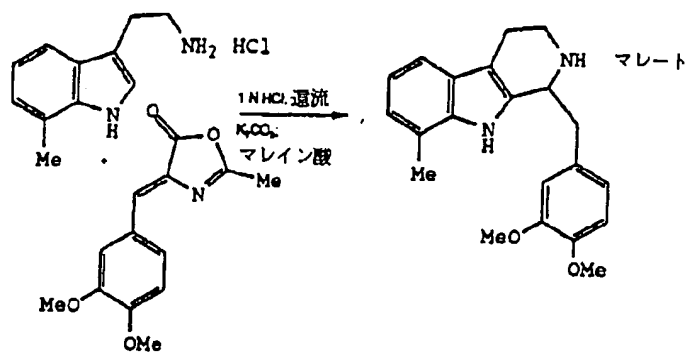
4-クロロブチリルクロライド (300 g、2.13 モル) を乾燥 THF (3 L) に溶解した。この溶液に 2,6-ルチジン (252 mL)、次いで 5% Pd/C (30 g) を加えた。この混合物を Parr ハイドロジネーターに入れ、60 psi の水素下に 6 時間振とうした。その混合物を窒素でバージし、濾過し、触媒を THF (500 mL) で洗い、室温で減圧下濃縮した。蒸留すると 4-クロロブタナール (148.3 g) を無色の液体として得た。

実施例 1

8-メチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



無水酢酸 (135 mL) 中の 3,4-ジメトキシベンズアルデヒド (24.5 g、0.15 モル)、N-アセチルグリシン (17.4 g、0.15 モル) および酢酸ナトリウム (121.1 g、0.15 モル) の溶液を 100℃ に 12 時間加熱した。反応混合物を周囲温度に冷却し、攪拌しながら氷 (300 mL) に注いだ。生成物を濾過により単離し、水 (3×50 mL) およびジエチルエーテル (3×50 mL) で洗浄し、減圧下に乾燥した。

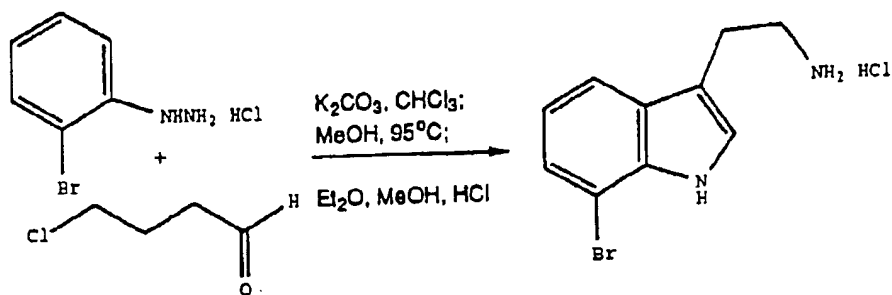


1 N HCl (50 mL) 中の、上に調製したアザラクトン (1.35 g、5.46 ミリモル) および 7-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.15 g、5.46 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下 24 時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合せた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲルでクロマトグラフィにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を 1% のメタノールを含む酢酸エチル中に溶解した。生成物をマレイン酸塩 (730 mg) として濾過により単離した。(融点 = 168°C、分解)

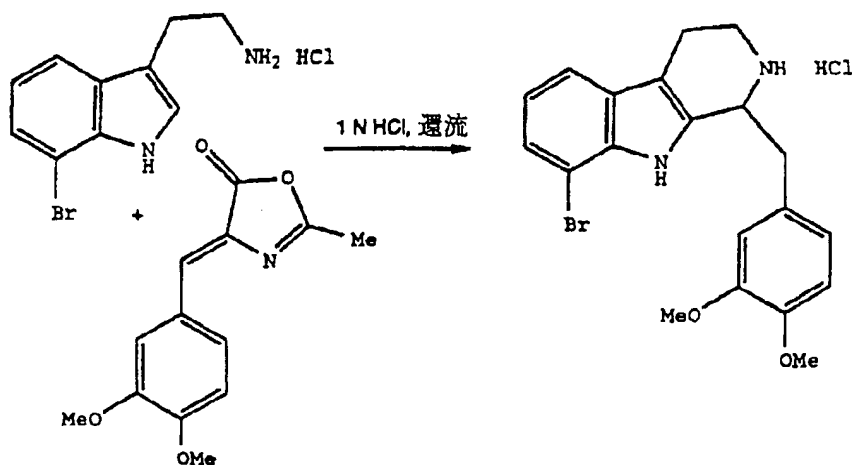
分析	計算値	測定値
C	66.36	66.15
H	6.24	6.28
N	6.19	5.79

実施例 2

8-ブromo-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩



クロロホルム (500 mL) 中の2-ブロモフェニル-ヒドラジン塩酸塩 (25.8 g、115 ミリモル) の攪拌した懸濁液に、炭酸ナトリウム飽和水溶液 (500 mL) を加えた。その混合物を30分攪拌し、クロロホルムで抽出した (2×200 mL)。合せた有機層を濃縮してそのヒドラジンの遊離塩基を黄色の油として得た。この油をメタノール (100 mL) 中に溶解し、4-クロロブタナール (12.3 g、115 ミリモル) でゆっくり処理した。混合物を封じることが出来る管に入れ、窒素で10分バージした。管を封じ、95℃に予熱した油浴中に置いた。加熱は18時間続けた。得られた暗色の溶液を周囲温度まで冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (体積で75/25) と炭酸ナトリウム水溶液間で分配した。有機相を濃縮し、粗インドールエタナミンをシリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ (溶出液としてクロロホルム中の0~25%メタノールグラジエント) で精製した。生成物を含む画分を一緒にし、濃縮した。その油を1%メタノールを含むジエチルエーテル (300 mL) に溶解し、乾燥HClガスで処理した。その塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール (50 mL) およびジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、乾燥して7-ブロモトリプタミン塩酸塩 (3.6 g) を淡色固体として得た。そのものは更なる精製なしに用いた。



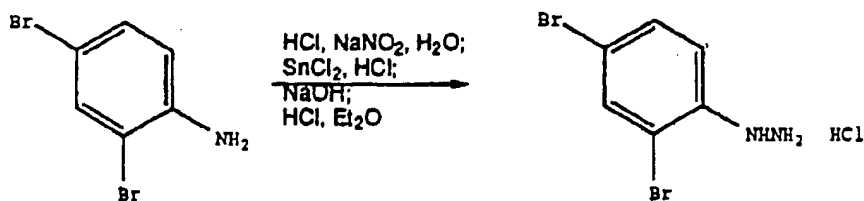
1N HCl (100 mL) 中のアザラクトン (実施例1に記載したようにして製造) (1.16 g、4.7 ミリモル) および7-ブロモトリプタミン塩酸塩 (1

・0 g、3・6ミリモル)の懸濁液を窒素雰囲気下24時間還流まで加熱した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。褐色固体をイソプロピルアルコール中で粉碎し(3×50mL)、ジエチルエーテルで洗浄した(3×50mL)。エタノールから再結晶して860mgの所望の生成物を塩酸塩として得た。(融点=279~281℃、分解)

分析	計算値	測定値
C	54.87	54.75
H	5.07	5.20
N	6.40	6.23

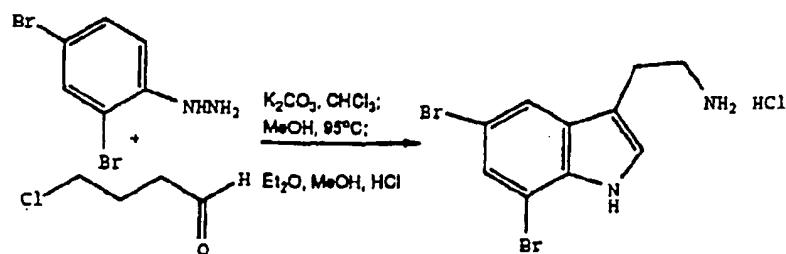
実施例3

6,8-ジブromo-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



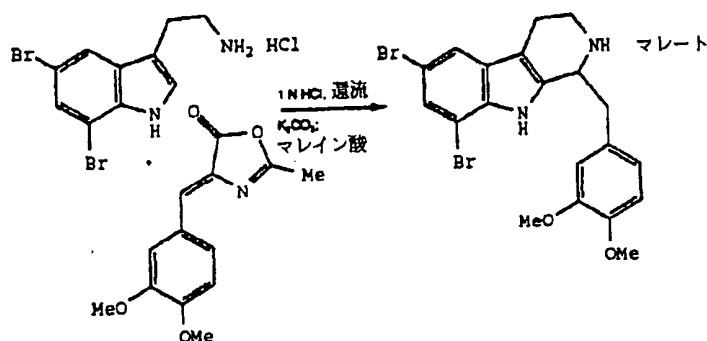
濃塩酸溶液(110mL)中の2,4-ジブromoアニリン(50.0g、0.2モル)の攪拌した、冷却した(-5℃)溶液に、水(110mL)中の亜硝酸ナトリウム(13.8g、0.2モル)を、温度を5℃以下に保つような速度で滴下した。添加完了後、混合物を5℃で30分間更に攪拌した。濃塩酸(全容積170mL)中の塩化スズ水和物(135.4g、0.6モル)の溶液を、再び温度を5℃以下に保ちながら滴下した。添加を完了し、更に30分攪拌後、混合物を一晩フリーザー中に置いた。沈殿した明るい褐色固体を濾過により単離し、冷ブライン、次いで石油エーテル/ジエチルエーテル(容積で2/1)の溶液で洗浄した。この固体を、50%水酸化ナトリウム溶液/酢酸エチルの氷冷した混合物にゆっくり加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出し、有機相を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶液を400mLの全容積まで濃縮し、ジエチルエーテル(1.5L)で希釈し、乾燥HClで処理した。生成物、2,4-ジブromoフェニル-ヒドラジン塩酸塩(45.9g)を白色固体として単離し、更なる精製なし

に用いた。



クロロホルム (500 mL) 中の2,4-ジブロモフェニルヒドラジン塩酸塩 (22.0 g、83ミリモル) の攪拌した懸濁液に炭酸カリウム飽和溶液 (500 mL) を加えた。混合物を30分攪拌し、クロロホルムで抽出した (2×200 mL)。合せた有機層を濃縮し、そのヒドラジンの遊離塩基を黄色の油として得た。この油をメタノール (163 mL) に溶解し、4-クロロブタナール (8.8 g、83ミリモル) でゆっくり処理した。混合物を封じることが可能な管に入れ、窒素で10分パージした。その管を封じ、95℃に予熱した油浴中に置いた。加熱を18時間続けた。得られた暗色溶液を周囲温度まで冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (容積で75/25) と炭酸ナトリウム水溶液の間に分

配した。有機層を濃縮し、その粗インドールエタンアミンをシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィにより精製した (溶出液としてクロロホルム中の0~25%メタノールグラジエント)。生成物を含む画分を集め、濃縮した。その油を1%メタノールを含むジエチルエーテル (300 mL) に溶解し、乾燥HClガスで処理した。その塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール (50 mL) およびジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、乾燥して7-ブロモトリプタミン塩酸塩 (1.5 g) を淡色の固体として得た。そのものは更なる精製なしに用いた。

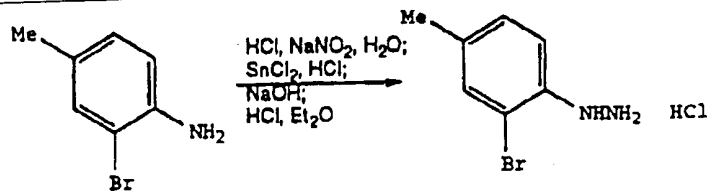


1 N HCl (65 mL) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載したように製造) (0.45 g、1.82 ミリモル) および 5,7-ジブロモトリプタミン塩酸塩 (0.58 g、1.64 ミリモル) を窒素雰囲気下 24 時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH_4OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を 1% のメタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物はマレイン酸塩 (340 mg) として濾過により単離した。(融点 = 177~199℃、分解)

分析	計算値	測定値
C	48.34	48.61
H	4.06	4.17
N	4.70	4.69

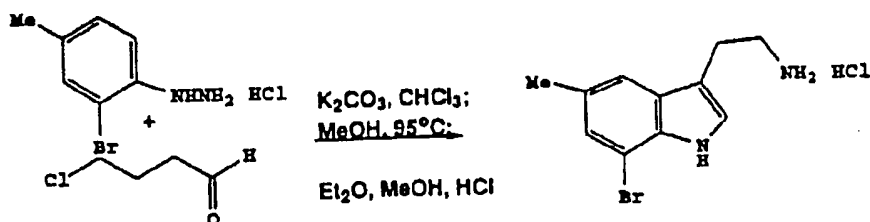
実施例 4

6-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩

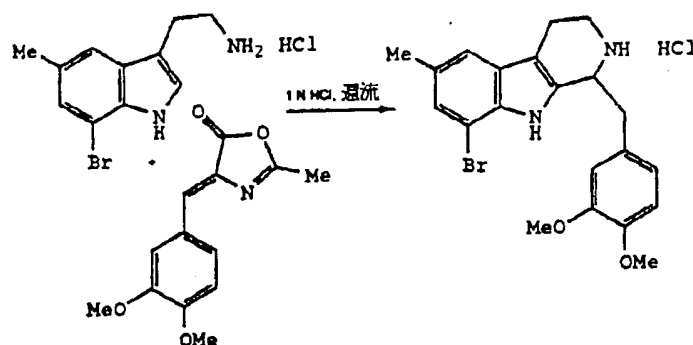


濃塩酸溶液 (200 mL) 中の 2-ブロモ-4-メチルアニリン (50.54 g、0.272 モル) の攪拌した、冷却した (-5℃) 溶液に、水 (200 mL) 中

の亜硝酸ナトリウム (18.9 g、0.274 モル) を、温度を 5℃以下に保つような速度で滴下した。添加終了後、混合物を 5℃で 30 分間更に攪拌した。濃塩酸 (全体積 400 mL) 中の塩化スズ-水和物 (185.4 g、0.822 モル) の溶液を、再び温度を 5℃以下に保って滴下した。滴下終了し更に 30 分攪拌後に、混合物を一晩フリーザー中に置いた。沈澱した明るい褐色の固体を濾過により単離し、冷ブライン、次に石油エーテル/ジエチルエーテル (容積で 2/1) の溶液で洗浄した。この固体を 50% 水酸化ナトリウム溶液/酢酸エチルの水で冷やした混合物にゆっくり加えた。その混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後溶液を 400 mL の全容積まで濃縮し、ジエチルエーテル (1.5 L) で希釈し、乾燥 HCl で処理した。生成物、2-プロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (52.4 g) を明るい褐色固体として単離し、更に精製することなく使用した。



5-メチル-7-プロモトリプタミン塩酸塩を、出発物質として 2-プロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (21 g) を用いたことを除いて、実施例 3 において記載したのと同様にして製造した (4.95 g)。



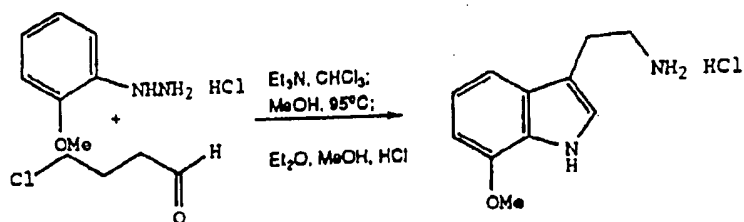
1 N HCl (80 mL) 中のアザラクトン (実施例 5 に記載のように製造) (1.44 g、6.07 ミリモル) および 5-メチル-7-プロモトリプタミン塩酸

塩 (1.12 g、3.87 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下 24 時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。その褐色の固体をイソプロピルアルコール中で粉碎し (3×50 mL)、ジエチルエーテルで洗浄した (3×50 mL)。エタノールから再結晶して 1.06 g の所望の生成物を淡色固体として得た。(融点 = 251~253℃、分解)

分析	計算値	測定値
C	55.83	56.08
H	5.35	5.32
N	6.20	6.33

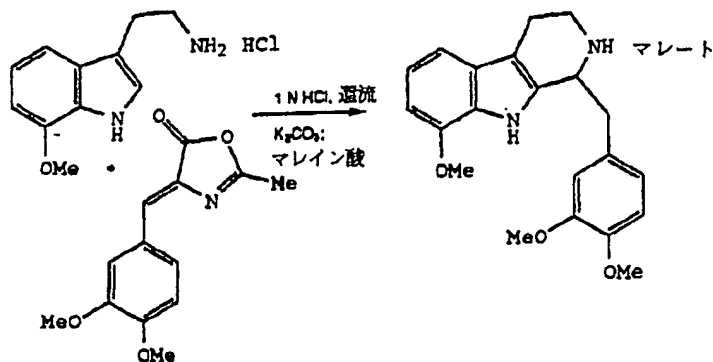
実施例 5

8-メトキシ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



THF (600 mL) 中の 2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩 (14.44 g、83 ミリモル) の攪拌した、冷却した (0℃) 懸濁液に、4-クロロブタナール (9.0 g、84 ミリモル)、次に THF (20 mL) 中のトリエチルアミン (8.6 g、85 ミリモル) を滴下した。滴下が終了したら冷却用浴を取除き、溶液を 1 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、フィルターケーキを THF (100 mL) で洗浄した。合せた濾液を濃縮してオレンジ色のオイルを得、それをメタノール (150 mL) および水 (5 mL) に溶解した。その溶液を封じることの可能な管に移し、窒素で 10 分間バージした。その管を封じ、95℃に予熱した油浴中に置いた。14 時間加熱した後、反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を炭酸カリウム飽和水溶液と、3:1 のクロロホルム:2-プロパノール間に分配した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィにより精製した (溶出液と

してクロロホルム中の15%メタノール、0.2% NH_4OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物をメタノールに溶解し、乾燥 HCl で処理し、濃縮して7-メトキシトリプタミン塩酸塩 (4.04 g) を安定な発泡物として得た。それは更に精製することなく用いた。



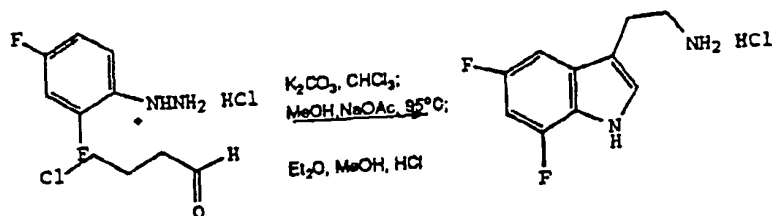
1N- HCl (120 mL) 中のアザラクトン (実施例1に記載のように製造) (1.20 g、4.85ミリモル) および7-メトキシプロタミン塩酸塩 (1.0 g、4.4ミリモル) を窒素雰囲気下24時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフィにか

けた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH_4OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩 (770 mg) として単離した。(融点 = 219~220℃、分解)。

分析	計算値	測定値
C	64.09	64.04
H	6.02	6.18
N	5.98	5.93

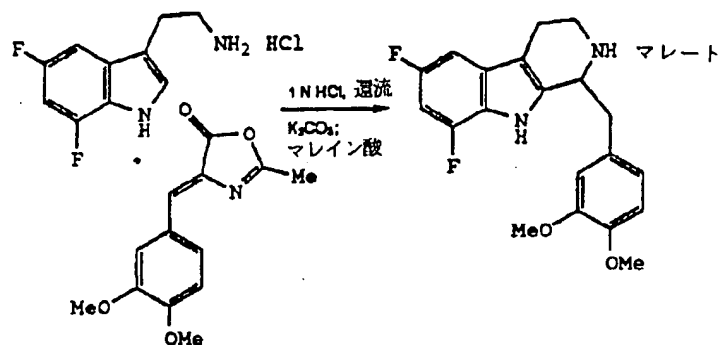
実施例 6

6,8-ジフルオロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



クロロホルム (500 mL) 中の 2,4-ジフルオロフェニルヒドラジン塩酸塩 (18.5 g、128 ミリモル) の攪拌した懸濁液に、炭酸カリウム飽和溶液 (500 mL) を加えた。混合物を 30 分攪拌し、クロロホルムで抽出した (2 × 200 mL)。合せた有機層を濃縮し、そのヒドラジンの遊離塩基を黄色の油として得た。この油を、メタノール (163 mL)、水 (36 mL) および酢酸ナトリウムの溶液 (10.57 g) に溶解し、4-クロロブタナール (13.7 g、128 ミリモル) でゆっくり処理した。混合物を封じることが可能な管に入れ、窒素で 10 分パージした。その管を封じ、95℃に予熱した油浴中に置いた。加熱を 15 時間継続した。得られた暗色の溶液を周囲温度まで冷却し、減圧下に濃縮した。残留物を、クロロホルム/メタノール (容積で 75/25) および炭酸ナトリウム水溶液間に分配した。有機層を濃縮し、粗インドールエタンアミンをシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィにより精製した (溶出液としてクロロホルム中の 0~25% メタノー

ルグラジエント)。生成物を含む画分を合わせ、濃縮した。その油を 1% のメタノールを含むジエチルエーテル (300 mL) に溶解し、乾燥 HCl ガスで処理した。その塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール (50 mL) およびジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、乾燥して、7-ブロモトリプタミン塩酸塩 (6.3 g) を淡色の固体として得、更に精製することなく使用した。

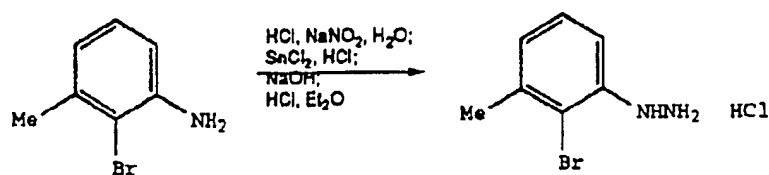


1 N-HCl (70 mL) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載のように製造) (1.07 g、4.33 ミリモル) および 5,7-ジフルオロトリプタミン塩酸塩 (1.0 g、4.3 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下に 65 時間還流するまで加熱した。その反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を 1% メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物をマレイン酸塩 (450 mg) として濾過により単離した。(融点=164~166℃、分解)。

分析	計算値	測定値
C	60.76	60.63
H	5.10	5.14
N	5.90	5.82

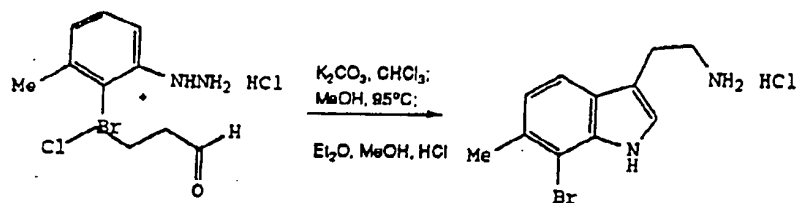
実施例 7

7-メチル-8-ブロモ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造

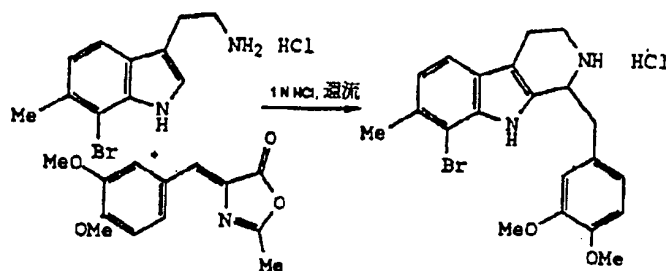


2-ブロモ-3-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (23 g) は、出発物質として 2-ブロモ-3-メチルアニリンを用いたことを除いて、実施例 4 で 2-ブ

ロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩について記載したように製造した。



6-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩は、出発物質として2-ブロモ-3-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩を用いたことを除いて、実施例4で5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩について記載したようにして製造した(2.42g)。

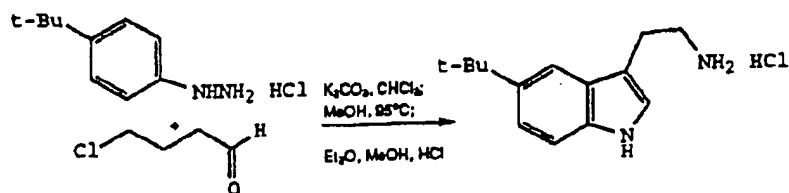


1N HCl (150 mL) 中のアザラクトン (実施例1に記載したように製造) (3.63 g、14.7ミリモル) および6-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩 (4.25 g、4.21ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下に18時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合せた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフした (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%のメタノールを含む酢酸エチルに溶解し、乾燥HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩 (3.11 g) として単離した。m/e = 414。

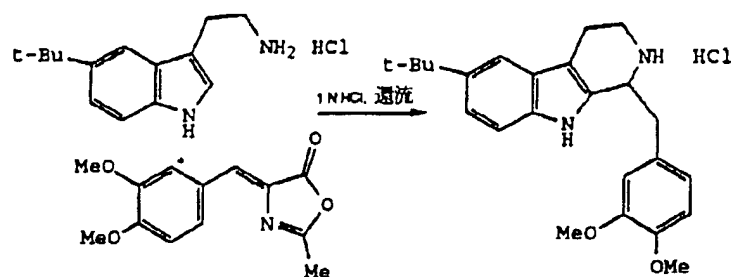
分析	計算値	測定値
C	55.83	56.13
H	5.18	5.29
N	6.20	6.31

実施例8

6-(1,1-ジメチルエチル)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-9H-ピリド-[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



5-(1,1-ジメチルエチル)-トリプタミン塩酸塩は、出発物質として、4-(1,1-ジメチルエチル)-フェニルヒドラジン塩酸塩(6.00 g)を用いたことを除いて、実施例4で5-メチル-7-プロモトリプタミン塩酸塩について記載したように製造した(2.95 g)。

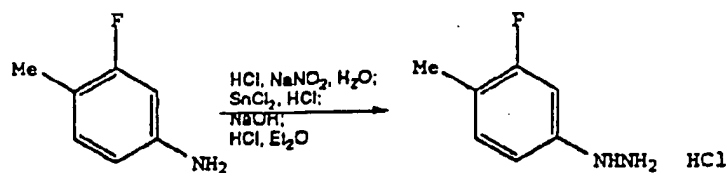


1N HCl(50 mL)中のアザラクトン(実施例1に記載のように製造)(1.25 g、5.26ミリモル)および5-(1,1-ジメチルエチル)-トリプタミン塩酸塩(1.33 g、5.26ミリモル)の懸濁液を窒素雰囲気下24時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。その褐色の固体をイソプロピルアルコール中で粉碎し(3×50 mL)、ジエチルエーテルで洗浄した(3×50 mL)。エタノールが再結晶して0.74 gの所望の生成物を淡色固体を得た。

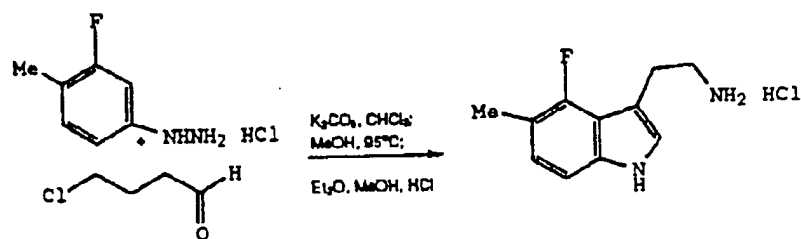
分析	計算値	測定値
C	69.47	69.66
H	7.53	7.50
N	6.75	6.71

実施例 9

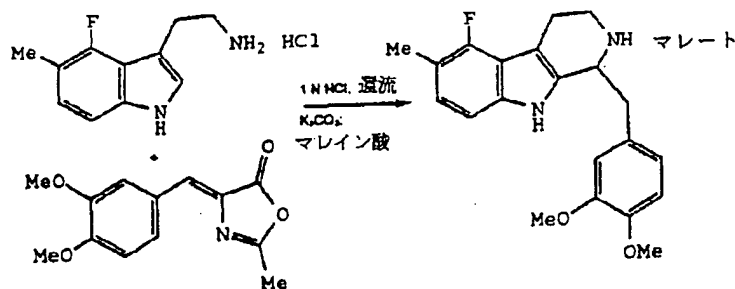
5-フルオロ-6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



3-フルオロ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩 (21.4 g) を、出発物質として3-フルオロ-4-メチルアニリンを用いることを除いて、実施例4で2-ブromo-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩について記載したようにして製造した。



4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩酸塩を、出発物質として3-フルオロ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩を用いたことを除いて、実施例4で5-メチル-7-ブromotriptamin塩酸塩について記載したようにして製造した (2.20 g)。



1N HCl (40 ml) 中のアザラクトン (実施例1に記載したように製造) (0.76 g、3.06ミリモル) および4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩酸塩 (0.70 g、3.06ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下で24時間還流

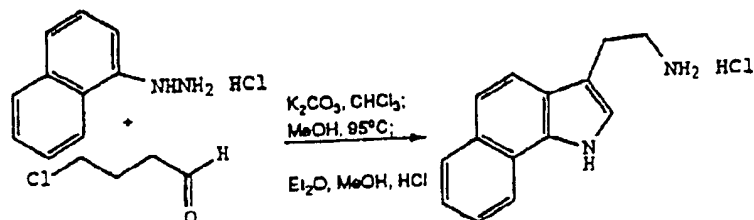
するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合せた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた（溶出液として酢酸エチル／0.2% N H₄O H）。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢

酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩（60 mg）として単離した。融点191～194℃。

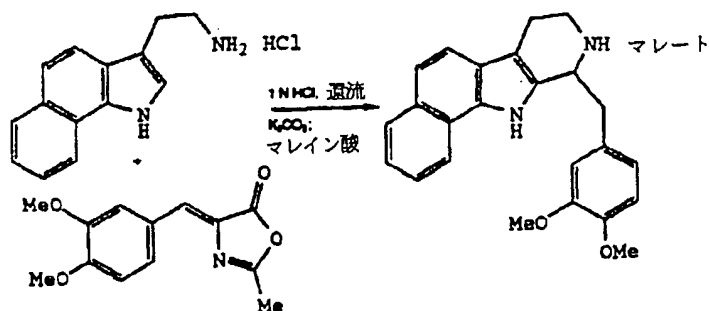
分析	計算値	測定値
C	63.82	63.60
H	5.78	5.65
N	5.95	5.92

実施例10

7,8,9,10-テトラヒドロ-10-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-11H-ベンゾ[g]ピリド[3,4-b]インドールの製造



6,7-ベンゾトリプタミン塩酸塩を、出発物質として1-ナフチルヒドラジン塩酸塩（6.00 g）を用いたことを除いて、実施例4で5-メチル-7-プロモトリプタミンについて記載したのと同様に製造した（2.85 g）。



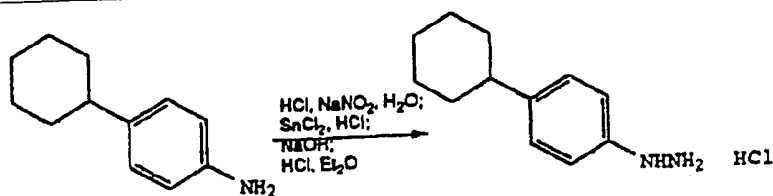
1 N HCl (40 mL) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載したようにして製造) (1.51 g、6.11 ミリモル) および 6,7-ベンゾトリプタミン塩酸塩 (1.50 g、6.11 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下 24 時間還流するまで加熱した。

反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を 1% メタノールを含む酢酸エチル中に溶解し、マレイン酸で処理した。生成物を濾過によりマレイン酸塩 (240 mg) として単離した。m/e = 373、融点 187°C (分解)。

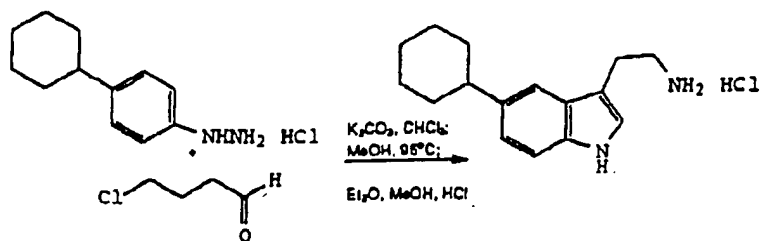
分析	計算値	測定値
C	68.84	68.83
H	5.78	5.91
N	5.73	5.67

実施例 11

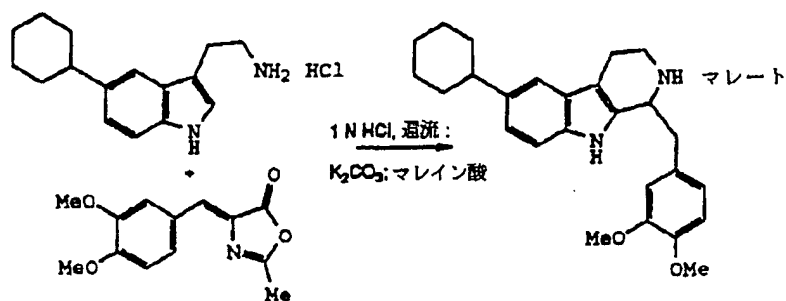
6-シクロヘキシル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



4-シクロヘキシルフェニルヒドラジン塩酸塩 (35.6 g) を、出発物質として 4-シクロヘキシルアニリンを用いたことを除いて、実施例 4 において 2-ブロモ-4-メチルフェニルヒドラジン塩酸塩について記載したように製造した。



5-シクロヘキシルトリプタミン塩酸塩を、出発物質として4-シクロヘキシルフェニルヒドラジン塩酸塩を用いたことを除いて、実施例4において5-メチル-7-プロモプロタミン塩酸塩について記載したようにして製造した。



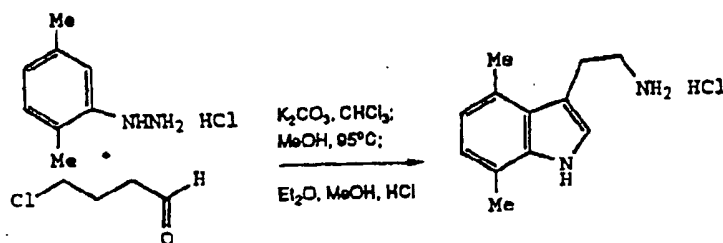
1 N HCl (30 mL) 中のアザラクトン (実施例1に記載したように製造) (0.54 g、2.18ミリモル) および5-シクロヘキシルトリプタミン塩酸塩 (0.6 g、2.18ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下14時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物をマレイン酸塩 (140 mg) として濾過により単離した。m/e = 104

分析	計算値	測定値
C	69.21	69.17
H	6.97	7.01
N	5.38	5.53

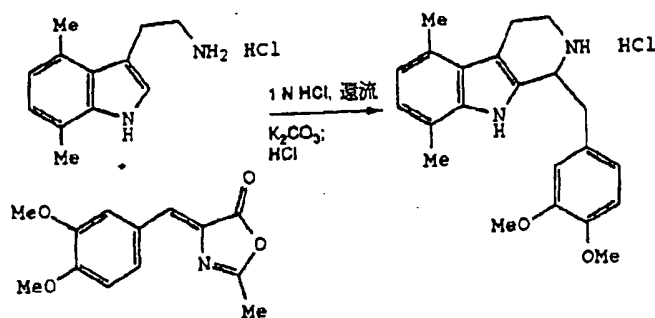
実施例12

5,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェ

ニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



4,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩を、出発物質として2,5-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(16.8 g)を用いたことを除いて、実施例4において5-メチル-7-プロモトリプタミン塩酸塩について記載したのと同様に製造した(0.94 g)。



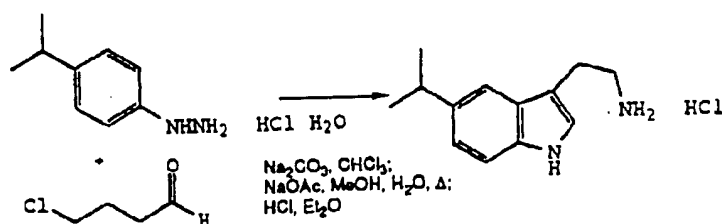
1 N HCl (40 mL) 中のアザラクトン (実施例1に記載したようにして製造) (1.04 g、4.21ミリモル) および4,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩 (0.94 g、4.21ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下24時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチル中に溶解し、無水HClで処理した。生成物を濾過により塩酸塩 (370 mg)

として単離した。m/e=349

分析	計算値	測定値
C	68.29	68.59
H	7.03	6.92
N	7.24	7.04

実施例 13

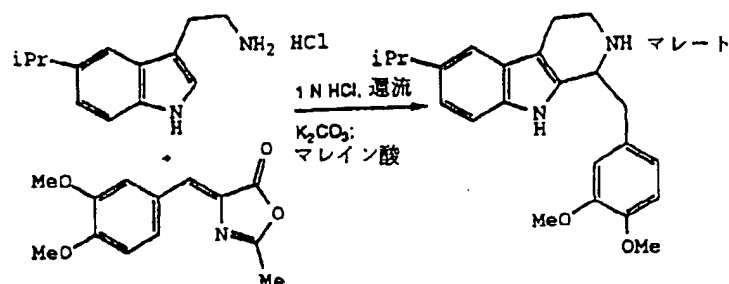
6-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造



クロロホルム (250 mL) 中の4-イソプロピルフェニルヒドラジン塩酸塩一水和物 (15.3 g、91.95ミリモル) の攪拌した懸濁液に炭酸ナトリウム飽和溶液 (250 mL) を加えた。その混合物を30分攪拌し、クロロホルムで抽出した (2×200 mL)。合わせた有機層を濃縮してそのヒドラジンの遊離塩基を黄色の油として得た。この油をメタノール (200 mL) および水 (5 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (6.72 g、82ミリモル) および4-クロロブタノール (8.7 g、82ミリモル) で処理した。混合物を封じることが可能な管に入れ、窒素で10分間バージした。その管を封じ、100℃に予熱した油浴中に置いた。加熱は18時間続けた。生じた暗色の溶液を周囲温度まで冷却し、減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルム/メタノール (容積で75/25) および炭酸ナトリウム水溶液間に分配した。有機層を濃縮し、粗インドールエタニンアミンをシリカゲル上でフラッシュクロマトグラフィーにより精製した (溶出液としてクロロホルム中の0~25%メタノールグラジエント)。生成物を含む画分を合わせ、濃縮した。その油を1%メタノールを含むジエチルエーテル (300 mL) に溶解し、乾燥H

C1ガスで処理した。塩酸塩を濾過により単離し、2-プロパノール (50 mL)

) およびジエチルエーテル (100 mL) で洗浄し、乾燥して5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩 (9.8 g) を淡色の固体として得て、更に精製することなく用いた。

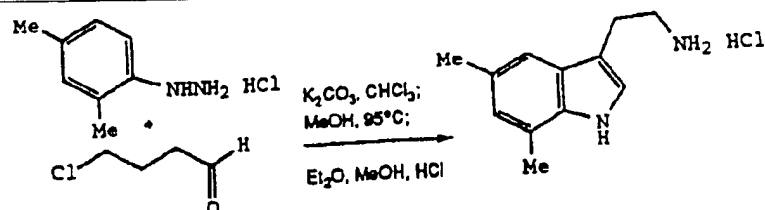


1 N HCl (40 mL) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載したようにして製造) (1.55 g、6.31 ミリモル) および 5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩 (1.76 g、7.37 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下 24 時間還流まで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフした (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を 1% メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物は濾過によりマレイン酸塩 (310 mg) として単離した。m/e = 365、融点 196 ~ 200 °C。

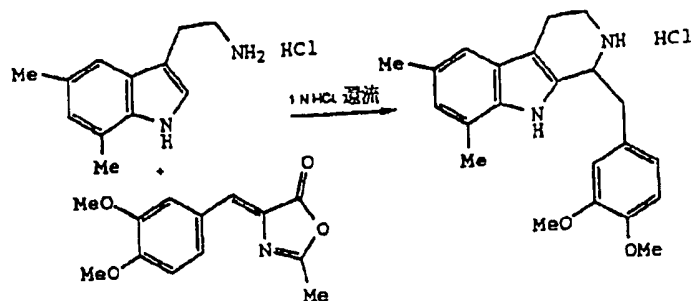
分析	計算値	分析値
C	67.48	67.74
H	6.71	6.75
N	5.83	5.92

実施例 14

6,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



5,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩を、出発物質とし2,4-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(15.0 g)を用いたことを除いて、実施例4に5-メチル-7-ブロモトリプタミン塩酸塩について記載したのと同様に製造した(2.86 g)。

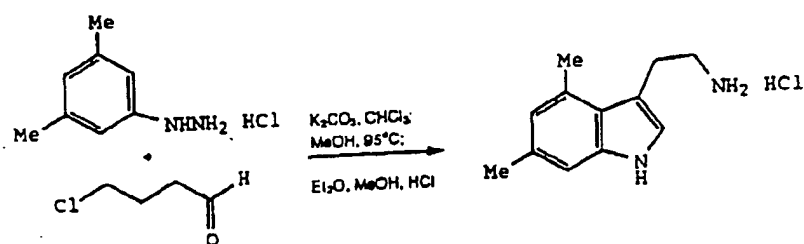


1 N HCl (70 mL) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載のように製造) (1.65 g、6.67 ミリモル) および 5,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩 (1.50 g、6.67 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下 24 時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。その固体をエタノール/ヘキサン中で粉碎し (3×50 mL)、ヘキサンで洗浄した (3×50 mL)。生成物を濾過により単離した (820 mg)・m/e=350。

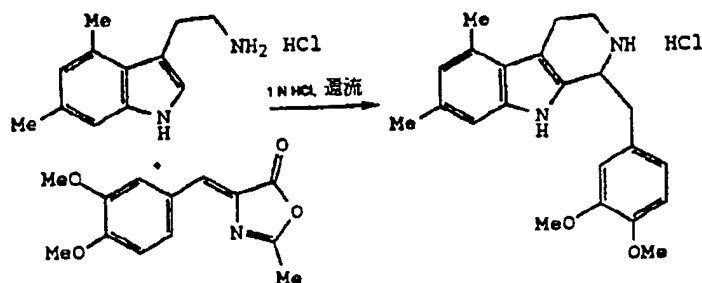
分析	計算値	測定値
C	68.29	68.07
H	7.03	7.12
N	7.24	7.23

実施例 15

5,7-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドール塩酸塩の製造



4,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩を、出発物質として3,5-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(7.65g)を用いたことを除いて、実施例4において5-メチルー7-ブロモプロタミン塩酸塩について記載したのと同様にして製造した(1.06g)。



1N HCl(60mL)中のアザラクトン(実施例1に記載したように製造)(1.16g、4.69ミリモル)および4,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.05g、4.67ミリモル)を窒素雰囲気下24時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。その固体をエタノー

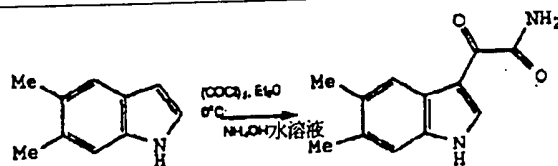
ル/ヘキサン中で粉砕し(3×50mL)、ヘキサンで洗浄した(3×50mL)。生成物を濾過により単離した(770mg)。m/e=350。

分析	計算値	測定値
C	68.29	68.09
H	7.03	7.12
N	7.24	7.02

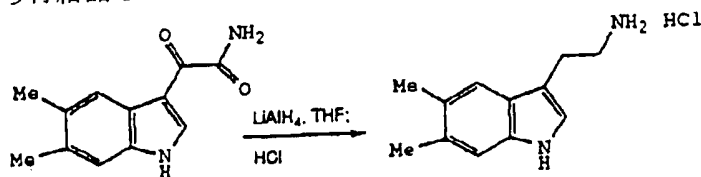
実施例16

6,7-ジメチルー1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェ

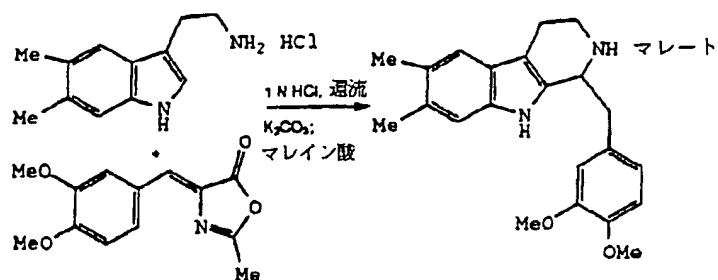
ニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドールの製造



乾燥したジエチルエーテル (75 mL) 中の5,6-ジメチルーインドール (3.69 g、24.5ミリモル) の攪拌した。冷却した (0℃) 溶液に、オキザリルクロライド (3.8 mL、43.0ミリモル) を2分かけて滴下した。さらに30分攪拌後、明るい黄色の酸塩化物 (5.99 g) を濾過により単離し、乾燥したジエチルエーテルで洗浄した。この酸塩化物を30%水酸化アンモニウムの早く攪拌した水溶液 (100 mL) に少しずつ加えた。添加完了後、混合物を周囲温度で30分更に攪拌し、粗生成物を濾過により単離した。THF/ジエチルエーテルから再結晶して生成物 (3.05 g) を黄褐色固体として得た。



THF中のアミド (上で製造した) (3.05 g、14.1ミリモル) の攪拌し、還流した溶液にTHF中のリチウムアルミニウムヒドライド (3.07 g、81.3ミリモル) の懸濁液を1時間かけて滴下した。添加完了後、混合物を14時間還流するまで更に加熱した。反応混合物を0℃まで冷却し、水 (3.1 mL)、15%水酸化ナトリウム溶液 (3.1 mL)、水 (9.3 mL) の順で注意深く処理した。その塩を濾過により除き、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を5%酢酸エチルを有するジエチルエーテル (80 mL) 中に溶解し、無水HClで処理した。その塩酸塩 (2.65 g) を濾過により単離し、乾燥したエーテルで洗浄した。

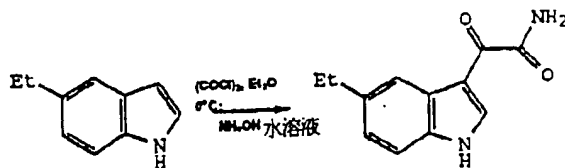


1 N HCl (60 mL) 中のアザラクトン (実施例 1 に記載したように製造) (1.10 g、4.45 ミリモル) および 5,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩 (1.00 g、4.45 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下に 24 時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を 1% メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。その生成物を濾過によりマレイン酸塩 (450 mg) として単離した。

分析	計算値	測定値
C	66.94	67.01
H	6.48	6.56
N	6.00	5.98

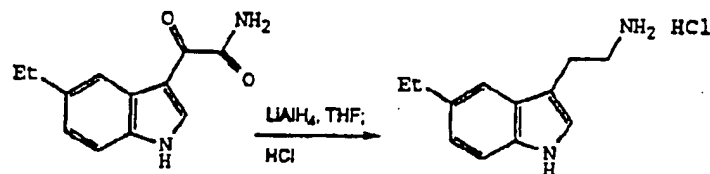
実施例 17

6-エチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4b]インドールの製造



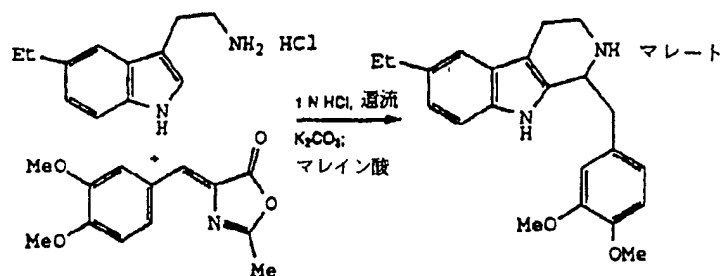
乾燥ジエチルエーテル (250 mL) 中の 5-エチルインドール (4.0 g、27.5 ミリモル) の攪拌した、冷却した (0°C) 溶液に、オキサリルクロライド (4.8 mL、55.1 ミリモル) を 2 分かけて滴下した。さらに 30 分攪拌

後、明るい黄色の酸塩化物を濾過により単離し、乾燥ジエチルエーテルで洗浄した。この酸塩化物を30%水酸化アンモニウムの早く攪拌した溶液(200 mL)に少しずつ加えた。添加完了後、混合物を周囲温度で30分更に攪拌し、粗生成物を濾過により黄褐色の固体(4.7 g)として単離した。



THF中のアミド(上で合成した)(4.7 g、21.8ミリモル)の攪拌した。

還流している溶液に、THF中のリチウムアルミニウムヒドライド(4.7 g、121ミリモル)の懸濁液を1時間かけて滴下した。添加が完了したら、混合物をさらに14時間還流するまで加熱した。反応混合物を0℃まで冷却し、水(4.7 mL)、15%水酸化ナトリウム溶液(4.7 mL)、水(14.1 mL)の順で注意深く処理した。その塩を濾過により除去し、濾液を減圧下に濃縮した。残留物を5%の酢酸エチルを有するジエチルエーテル(80 mL)に溶解し、無水HClで処理した。その塩酸塩(4.02 g)を濾過により単離し、乾燥エーテルで洗浄した。



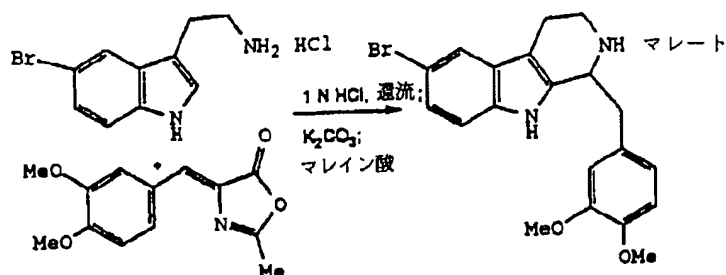
1 N HCl(60 mL)中のアザラクトン(実施例1に記載したように製造)(1.10 g、4.45ミリモル)および5,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩(1.00 g、4.45ミリモル)の懸濁液を窒素雰囲気下に24時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液中で中

和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた（溶出液として酢酸エチル／0.2% NH_4OH ）。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。その生成物を濾過によりマレイン酸塩（520mg）として単離した。融点185℃（分解）。

分析	計算値	測定値
C	66.94	66.95
H	6.48	6.55
N	6.01	5.99

実施例18

6-ブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドールの製造

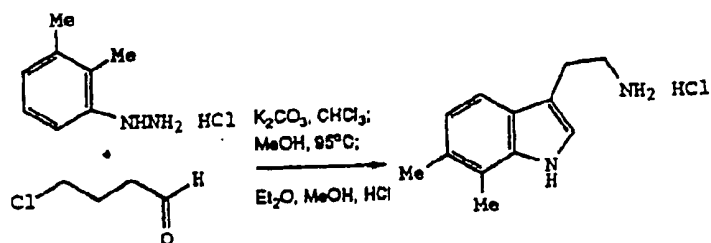


1N HCl (60mL) 中のアザラクトン（実施例1に記載したようにして製造）（0.91g、3.71ミリモル）および5-ブロモトリプタミン塩酸塩（1.01g、3.7ミリモル）を窒素雰囲気下18時間還流まで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた（溶出液として酢酸エチル／0.2% NH_4OH ）。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%メタノールを含む酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。生成物は濾過によりマレイン酸塩（800mg）として単離した。融点184～188℃（分解）、 $m/e=403$ 。

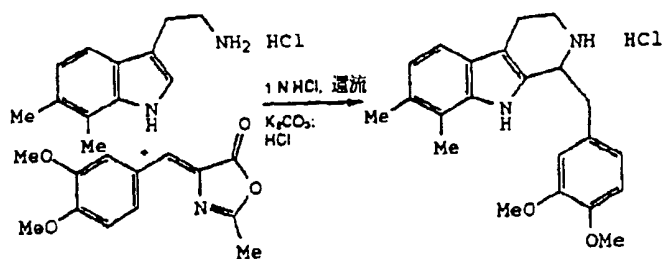
分析	計算値	分析値
C	55.72	55.51
H	4.87	5.09
N	5.41	5.36

実施例 19

7,8-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



6,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩を、出発物質として2,2-ジメチルフェニルヒドラジン塩酸塩(15.0g)を用いたことを除いて、実施例4に5-メチル-7-プロモトリプタミン塩酸塩について記載したのと同様に製造した(2.26g)。



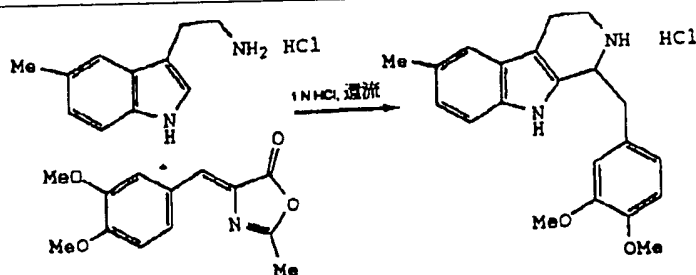
1N HCl (70mL) 中のアザラクトン (実施例1に記載したように製造) (1.39g、5.62ミリモル) および6,7-ジメチルトリプタミン塩酸塩 (1.26g、5.61ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下に24時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。合わせた有機層を減圧下に濃縮し、残留物をシリカゲル上でクロマトグラフにかけた (溶出液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含む画分をプールし、減圧下に濃縮した。残留物を1%メタ

ノールを含む酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。その生成物を濾過により塩酸塩(290mg)として単離した。 $m/e=350$ 。

分析	計算値	測定値
C	68.29	68.51
H	7.03	6.87
N	7.24	7.22

実施例20

6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造

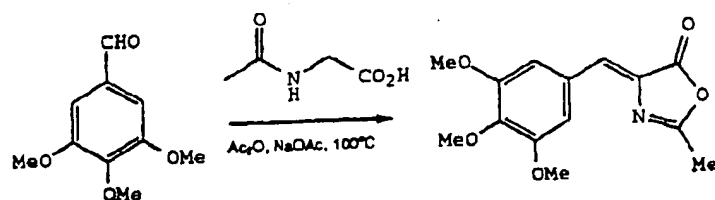


1N HCl(100mL)中のアザラクトン(実施例1に記載したように製造)(3.4g、12.4ミリモル)および5-メチルトリプタミン塩酸塩(2.0g、9.9ミリモル)の懸濁液を窒素雰囲気下24時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。その固体をエタノール中で粉碎し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により塩酸塩として単離した(3.2g)。融点245~246℃(分解)。

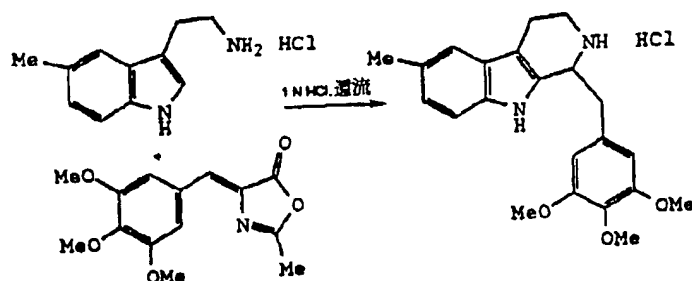
分析	計算値	測定値
C	67.64	67.42
H	6.67	6.66
N	7.51	7.25

実施例21

6-メチル-1-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



無水酢酸 (100 mL) 中の 3,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド (20.0 g、0.10 モル)、N-アセチルグリシン (11.9 g、0.10 モル) および酢酸ナトリウム (8.4 g、0.1 モル) の溶液を 100℃ で 2 時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、攪拌しながら氷 (300 mL) に注いだ。生成物を濾過により単離し、水 (3×50 mL) およびジエチルエーテル (3×50 mL) で洗浄し、減圧下で乾燥した。

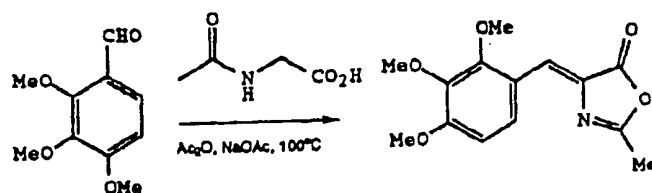


1 N HCl (20 mL) 中のアザラクトン (上で製造した) (2.0 g、7.2 ミリモル) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.1 g、5.4 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下 48 時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。その固体をイソプロパノール中で粉碎し、ジエチルエーテルで洗浄した。生成物を濾過により単離した (650 mg)。融点 228~229℃。

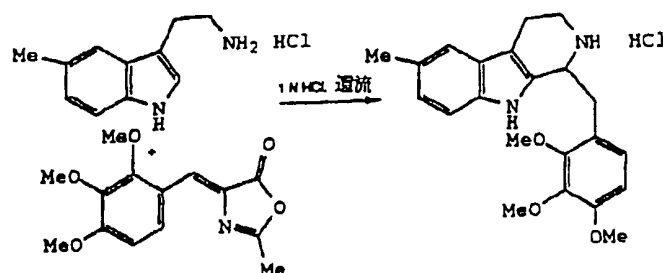
分析	計算値	測定値
C	65.58	65.38
H	6.75	6.76
N	6.95	6.92

実施例 22

6-メチル-1-[(2,3,4-トリメトキシフェニル)-メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の製造



アザラクトン (12.28 g) は、2,3,4-トリメトキシベンズアルデヒド (20.0 g) を用いたことを除いて実施例 21 と同様に製造した。

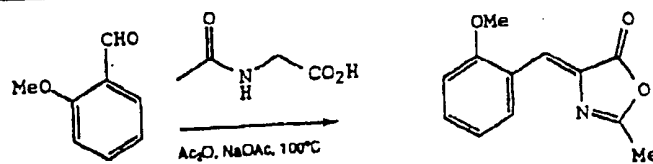


1 N HCl (20 mL) 中のアザラクトン (上に記載のように製造) (2.0 g、7.2 ミリモル) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.1 g、5.4 ミリモル) の懸濁液を窒素雰囲気下 48 時間還流するまで加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過により単離した。その固体をイソプロパノールで粉砕し、ジエチルエーテル洗浄した。生成物を濾過により単離した (1.36 g)。融点 214.5℃。

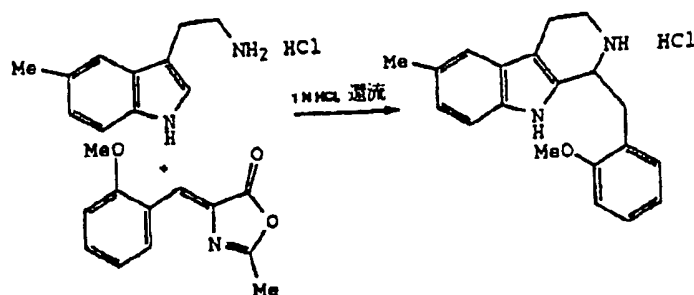
分析	計算値	測定値
C	65.58	65.41
H	6.75	6.70
N	6.95	6.89

実施例 23

6-メチル-1-[(2-メトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン (16.42 g) を、2-メトキシベンズアルデヒド (20.0 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

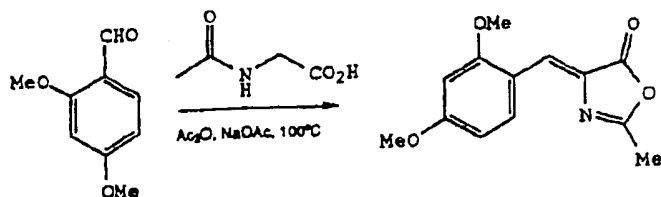


1 N HCl (20 ml) 中のアザラクトン (上記で調製した) (2.0 g、9.2 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.5 g、6.9 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 48 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をイソプロパノールでトリチュレートし、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を濾過によって単離した (880 mg、融点 252.8℃)。

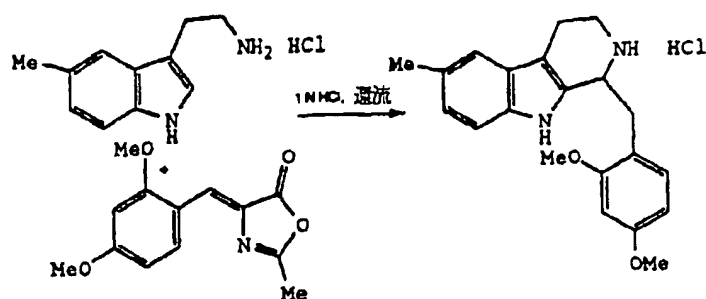
分析	計算値	実測値
C	70.06	70.15
H	6.76	6.83
N	8.17	8.16

実施例 24

6-メチル-1-[(2,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン (7.55 g) を、2,4-ジメトキシベンズアルデヒド (20.0 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

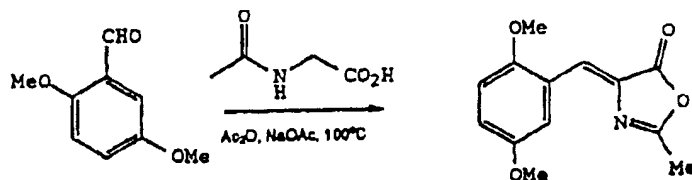


1 N HCl (20 ml) 中のアザラクトン (上記で調製した) (2.0 g、8.1 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.3 g、6.1 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 48 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を 1% メタノールを含有する酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。この生成物を濾過によって塩酸塩として単離した (361 mg、融点 262.6℃)。

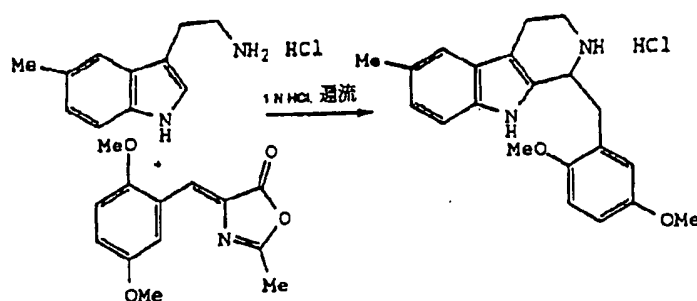
分析	計算値	実測値
C	67.64	67.73
H	6.76	6.85
N	7.51	7.50

実施例 25

6-メチル-1-[(2,5-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン (13.21 g) を、2,5-ジメトキシベンズアルデヒド (20.0 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

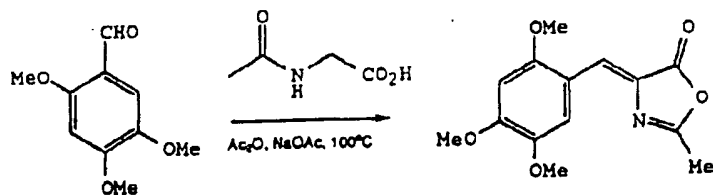


1 N HCl (20 ml) 中のアザラクトン (上記で調製した) (2.0 g、8.1 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.3 g、6.1 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 48 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を 1% メタノールを含有する酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。この生成物を濾過によって塩酸塩として単離した (1.14 g、融点 262 °C)。

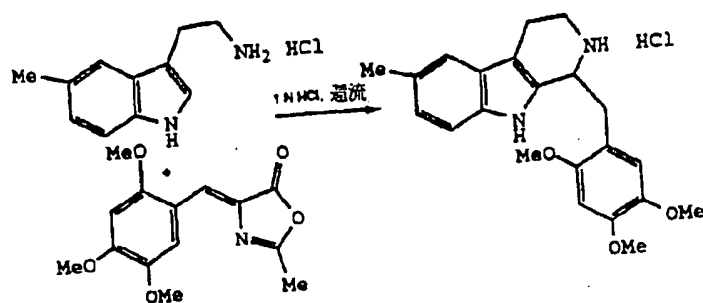
分析	計算値	実測値
C	67.64	67.36
H	6.76	6.71
N	7.51	7.25

実施例 26

6-メチル-1-[(2,4,5-トリメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン (8.36 g) を、2,4,5-トリメトキシベンズアルデヒド (20.0 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

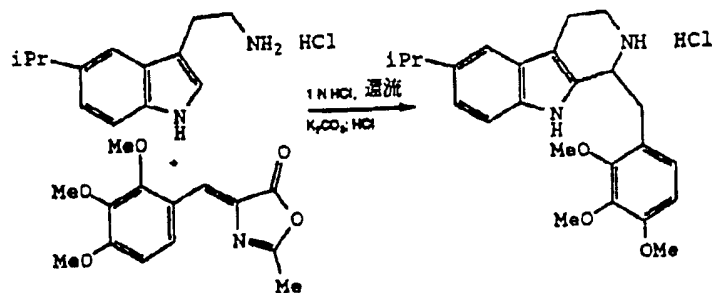


1 N HCl (20 ml) 中のアザラクトン (上記で調製した) (2.0 g、7.2 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.1 g、5.4 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 48 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をイソプロパノールでトリチュレートし、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を濾過によって単離した。エタノール/シクロヘキサンからの再結晶によって、生成物を得た (299 mg、融点 176.3 °C)。

分析	計算値	実測値
C	65.58	65.51
H	6.75	6.73
N	6.95	6.87

実施例 27

6-(1-メチルエチル)-1-[(2,3,4-トリメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



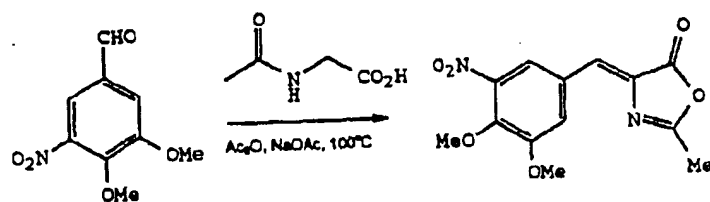
1 N HCl (20 ml) 中のアザラクトン (実施例 22 のように調製した) (1.0 g、3.61 mmol) および 5-イソプロピルトリプタミン塩酸塩 (実施例 13 のように調製した) (646 mg、2.7 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 4

8時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた（溶離液として酢酸エチル／0.2% NH_4OH ）。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を1%メタノールを含有する酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。この生成物を濾過によって塩酸塩として単離した（315 mg、融点 47.3°C ）。

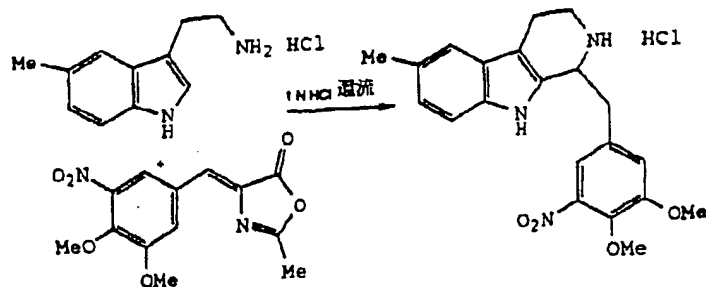
分析	計算値	実測値
C	66.89	66.80
H	7.25	7.01
N	6.50	6.39

実施例 28

6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシ-5-ニトロフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン（16.9 g）を、3,4-ジメトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド（23.5 g）の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。



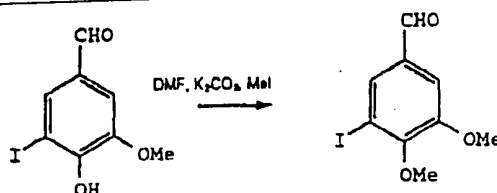
1N HCl （50 ml）中のアザラクトン（上記で調製した）（2.8 g、9.6 mmol）および5-メチルトリブタミン塩酸塩（2.0 g、9.5 mmol）の懸濁液を窒素雰囲気下で72時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度ま

で冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をイソプロパノール中で粉砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を濾過によって塩酸塩として単離した(3.44、融点239~243℃、 $m/e=381$)。

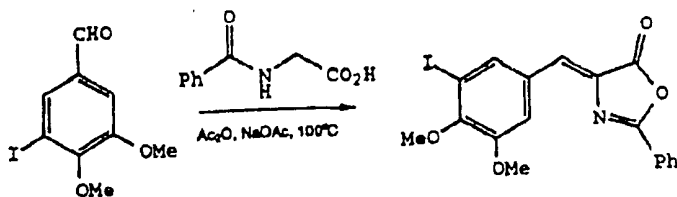
分析	計算値	実測値
C	60.36	60.54
H	5.79	5.66
N	10.06	10.12

実施例 29

6-メチル-1-[(3-ヨード-4,5-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの調製

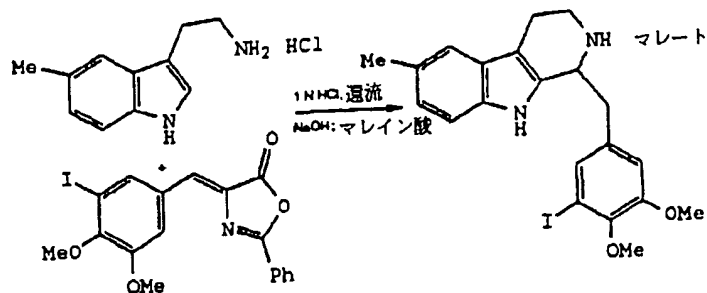


攪拌し、冷却した(0℃)、ジメチルホルムアミド(50ml)中のヨードバニリン(10.0g、35.96mmol)溶液に、無水炭酸カリウム(20.0g、143.86mmol)を加え、次いでヨードメタン(3.11ml、50.0mmol)を加えた。この混合物を周囲温度まで温め、14時間攪拌した。この混合物をジエチルエーテル(500ml)中に注ぎ入れ、水(3×150ml)で洗浄した。この有機相をMgSO₄上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、3-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド(9.5g)を黄色の油として得た。該生成物は放置すると固化し、これをさらに精製せずに用いた。



アザラクトン(11.1g)を、3-ヨード-4,5-ジメトキシベンズアルデヒド(9.5g)の使用、およびN-アセチルグリシンの代わりに馬尿酸(6.4

1 g) を用いることを除いて、実施例 21 のように調製した。

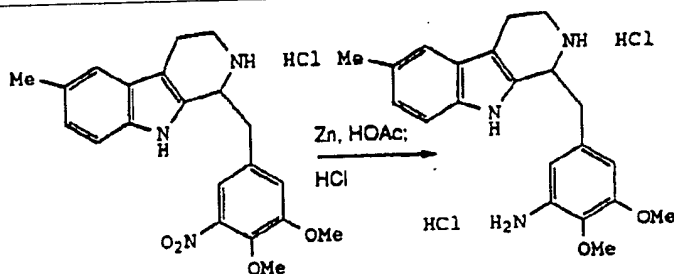


1 N HCl (100 ml) 中のアザラクトン (上記で調製した) (2.2 g、5.0 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.0 g、4.3 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 48 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、水酸化ナトリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を 1% メタノールを含有する酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。この生成物を濾過によってマレイン酸塩として単離した (134 mg、m/e = 463)。

分析	計算値	実測値
C	51.92	52.15
H	4.71	4.72
N	4.84	4.70

実施例 30

6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシ-5-アミノフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール二塩酸塩の調製

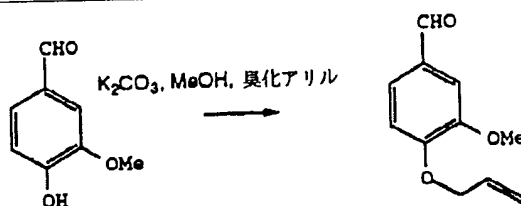


攪拌した、酢酸 (40 ml) 中のニトロ化合物 (実施例 28 で調製した) (3.0 g、7.2 mmol) 溶液に、活性亜鉛屑 (4.64 g) を加えた。この混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、水 (200 ml) で希釈し、セライトに通して濾過した。この濾液を水酸化アンモニウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上で乾燥させた。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物を酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。この生成物を濾過によって単離し、ジエチルエーテルで洗浄し、酢酸エチル中で粉碎して、生成物を二塩酸塩として得た (2.41 g、融点 230 ~ 234 °C、m/e = 351)。

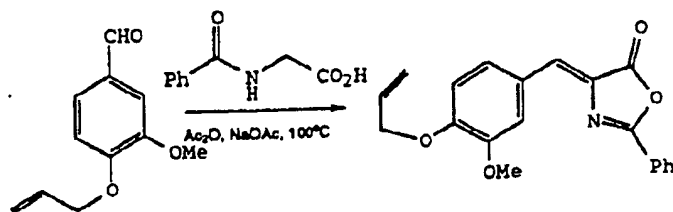
分析	計算値	実測値
C	59.44	58.47
H	6.41	6.31
N	9.90	9.68

実施例 31

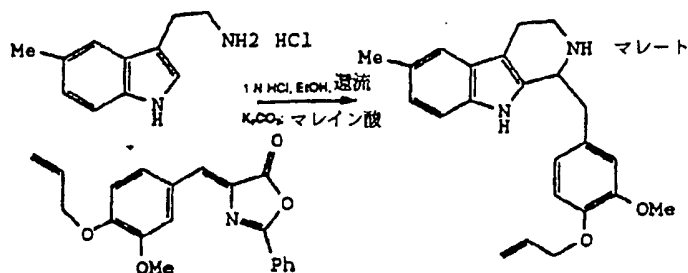
6-メチル-1-[(3-メトキシ-4-プロポキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドールの調製



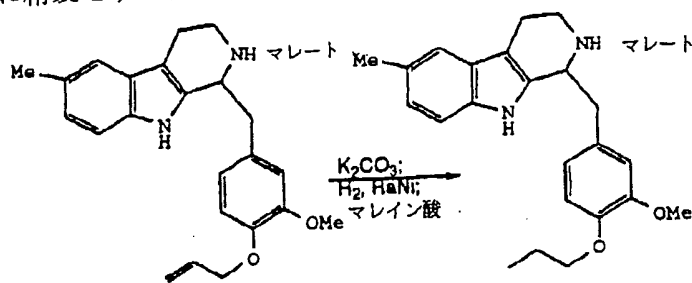
攪拌した、メタノール (100 ml) 中のバニリン (30.0 g、197 mmol) 溶液に、無水炭酸カリウム (13.7 g、99 mmol) を加え、次いで臭化アリル (17.0 ml、197 mmol) を加えた。この混合物を還流温度に 5 時間加熱した。この反応混合物を濾過し、減圧下で濃縮して、中間体生成物 (30.4 g) を油状固体として得、これをさらに精製せずに用いた。



アザラクトン (32.2 g) を、3-メトキシ-4-アリルオキシベンズアルデヒド (30.4 g) の使用、およびN-アセチルグリシンの代わりに馬尿酸 (28.3 g) を用いることを除いて、実施例21のように調製した。



1 N HCl (40 ml) およびエタノール (30 ml) 中のアザラクトン (上記で調製した) (1.74 g, 5.2 mmol) および5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.1 g, 5.2 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で18時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を1%メタノールを含有する酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。この生成物を濾過によってマレイン酸塩として単離した (560 mg, m/e = 362)。この生成物をさらに精製せずに使用した。



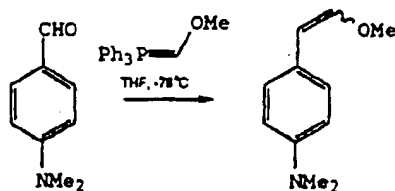
クロロホルム (100 ml) 中のマレイン酸塩 (560 mg, 1.7 mmol) 懸濁液に、炭酸カリウム飽和水溶液 (100 ml) を強く攪拌しながら加えた。層を分離し、さらに水相をクロロホルム (2 × 100 ml) で抽出した。一緒にした有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この遊離塩基をエタノ

ール中に溶解させ、ラネーニッケル触媒の存在下で水素化させた（25℃、60 PSI）。この触媒を濾過によって除去し、溶液を減圧下で濃縮して粘性の油を得、これを酢酸エチルに溶解し、マレイン酸（140mg）で処理した。この粗生成物を濾過によって単離した。温酢酸エチル中で粉碎し、ジエチルエーテルで洗浄することによって、生成物をマレイン酸塩として得た（170mg、融点188℃、 $m/e = 365$ ）。

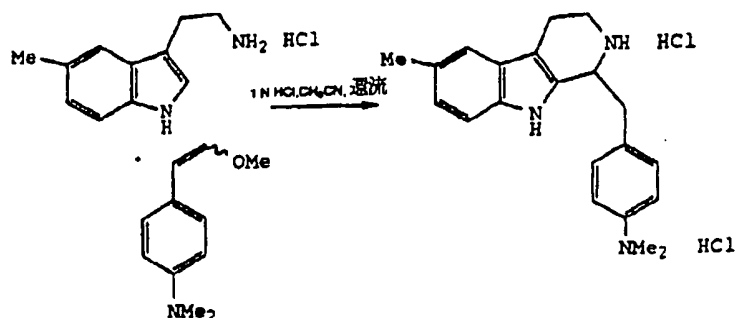
分析	計算値	実測値
C	67.48	67.62
H	6.71	6.66
N	5.83	5.80

実施例 3 2

6-メチル-1-[(4-ジメチルアミノフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール二塩酸塩の調製



攪拌し、冷却した（-78℃）、乾燥THF（150ml）中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロライド（13.79g、40.02mmol）懸濁液に、 n -BuLi溶液（25.2g、1.6M、40.02mmol）をシリンジによって滴下した。橙色の懸濁液を-78℃で15分間攪拌した。THF（75ml）中の4-ジメチルアミノベンズアルデヒド（5.00g、3.35mmol）溶液をこのイリドに10分かけて滴下した。この反応混合物を周囲温度まで徐々に温め、14時間攪拌した。塩化アンモニウム飽和溶液（100ml）を加え、この混合物をジエチルエーテル（3×50ml）で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（15%酢酸エチル/ヘキサンで溶離する）によって、生成物をオレフィン異性体の混合物として得た（4.70g）。この生成物をさらに精製せずに用いた。

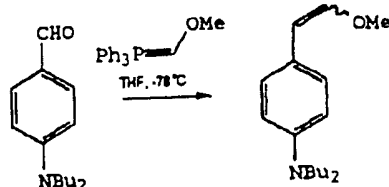


アセトニトリル (20 ml) および 1 N HCl 溶液 (150 ml) 中の 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (891 mg, 4.23 mmol) および 1-メトキシ-4'-ジメチルアミノスチレン (1.00 g, 5.64 mmol) の混合物を、還流温度に 96 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として 2.5% MeOH / クロロホルム / 0.2% NH₄OH)。生成物を含む分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。この生成物を二塩酸塩として濾過によって単離した (354 mg, 275.4 °C)。

分析	計算値	実測値
C	64.28	64.21
H	6.94	7.01
N	10.71	10.74

実施例 33

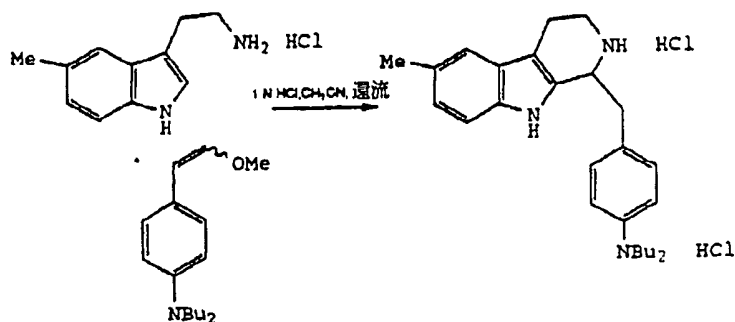
6-メチル-1-[(4-ジブチルアミノフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド [3,4-b]インドール二塩酸塩の調製



攪拌し、冷却した (-78 °C)、乾燥 THF (150 ml) 中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロライド (8.81 g, 25.7 mmol) 懸濁液に、n-BuLi 溶液 (16.1 ml, 1.6 M, 25.7 mmol) をシリンジによって滴下し

た。橙色の懸濁液を -78°C で15分間攪拌した。THF (75 ml) 中の4-ジブチルアミノベンズアルデヒド (5.00 g、2.14 mmol) 溶液をこのイリドに10分かけて滴下した。この反応混合物を周囲温度まで徐々に温め、14時間攪拌し

た。塩化アンモニウム飽和溶液 (100 ml) を加え、この混合物をジエチルエーテル (3×50 ml) で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離する) によって、生成物をオレフィン異性体の混合物として得た (3.47 g)。この生成物をさらに精製せずに用いた。

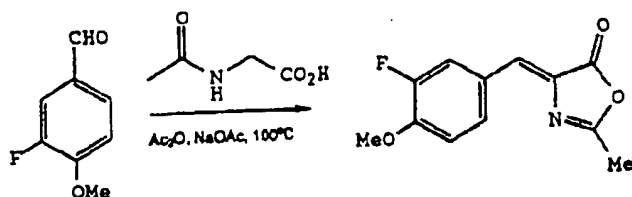


アセトニトリル (20 ml) および1N HCl 溶液 (150 ml) 中の5-メチルトリプタミン塩酸塩 (605 mg、2.87 mmol) および1-メトキシ-4'-ジブチルアミノスチレン (1.00 g、3.84 mmol) の混合物を、還流温度に96時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、無水HClで処理した。この生成物を二塩酸塩として濾過によって単離した (476 mg、融点 266.6°C)。

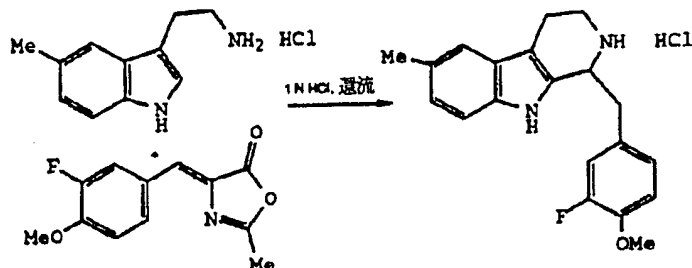
分析	計算値	実測値
C	68.05	67.92
H	8.25	8.22
N	8.82	8.74

実施例 3 4

6-メチル-1-[(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール二塩酸塩の調製



アザラクトン (0.330 g) を、3-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド (5.0 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

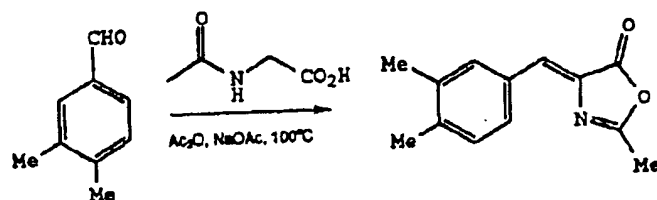


1 N HCl (20 ml) 中の上記で調製したアザラクトン (0.30 g、1.3 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (0.27 g、1.3 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 24 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を 1% メタノール含有の酢酸エチルに溶解し、無水 HCl で処理した。この生成物を塩酸塩として濾過によって単離した (170 mg、m/e = 324)。

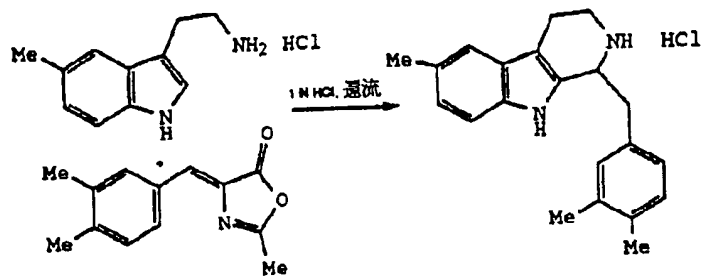
分析	計算値	実測値
C	66.57	66.37
H	6.15	6.16
N	7.76	7.5

実施例 35

6-メチル-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン (11.3 g) を、3,4-ジメチルベンズアルデヒド (25.0 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

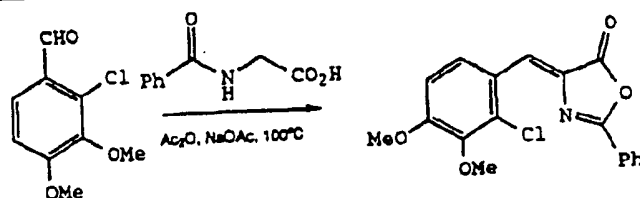


1N HCl (80 ml) 中の上記で調製したアザラクトン (2.04 g、9.5 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (2.0 g、9.5 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 24 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をエタノール中で粉碎し、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を塩酸塩として濾過によって単離した (1.89 g、m/e = 304)。

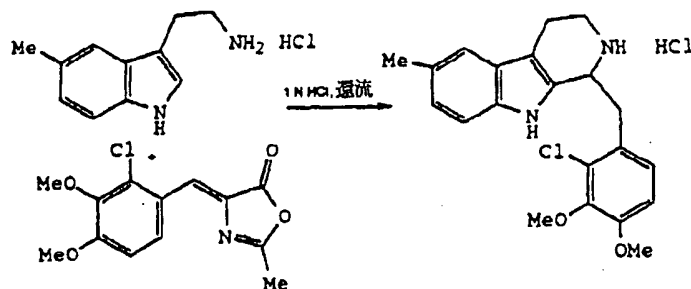
分析	計算値	実測値
C	73.99	73.84
H	7.39	7.35
N	8.21	8.48

実施例 36

6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピロド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン (5.26 g) を、2-クロロ-3,4-ジメトキシベンズアルデヒド (10.45 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

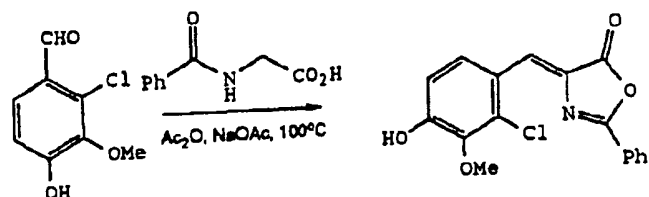


1 N HCl (30 ml) 中の上記で調製したアザラクトン (1.34 g、4.76 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.0 g、4.75 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 24 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をエタノール中で粉碎し、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を濾過によって単離した [1.19 g、m/e = 370、融点 244℃ (分解)]。

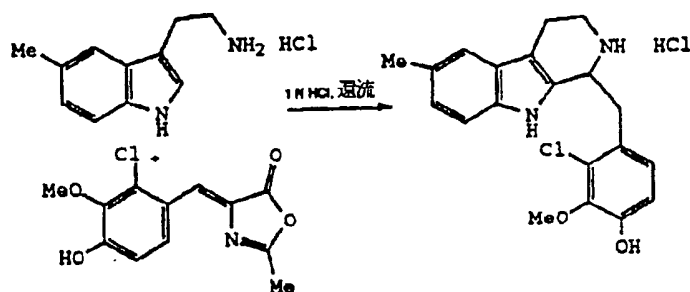
分析	計算値	実測値
C	61.92	61.67
H	5.94	5.94
N	6.88	6.94

実施例 37

6-メチル-1-[(2-クロロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



アザラクトン (12.4 g) を、2-クロロ-3-メトキシ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (12.0 g) の使用を除いて、実施例 21 のように調製した。

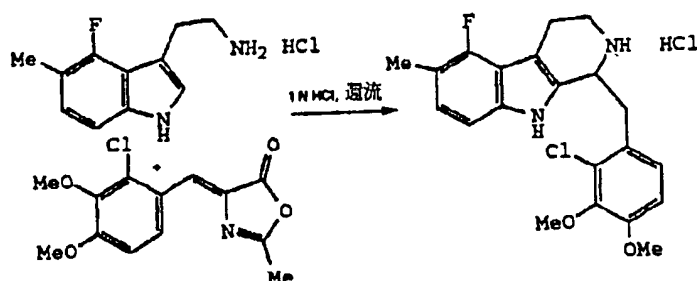


1 N HCl (30 ml) 中の上記で調製したアザラクトン (1.29 g、4.82 mmol) および 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.0 g、4.75 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 24 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をエタノール中で粉碎し、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を濾過によって単離した [1.07 g、融点 240℃ (分解)]。

分析	計算値	実測値
C	61.07	60.83
H	5.64	5.71
N	7.12	7.03

実施例 38

5-フルオロ-6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製

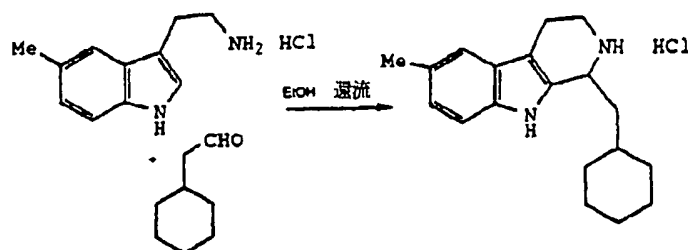


1 N HCl (80 ml) 中のアザラクトン (実施例 36 で調製した) (2.15 g、7.63 mmol) および 4-フルオロ-5-メチルトリプタミン塩酸塩 (実施例 9 で調製した) (1.0 g、4.75 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で 24 時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をエタノール中で粉砕し、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を塩酸塩として濾過によって単離した (1.39 g、m/e = 388)。

分析	計算値	実測値
C	59.30	59.58
H	5.45	5.47
N	6.59	6.71

実施例 39

6-メチル-1-(シクロヘキシルメチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製

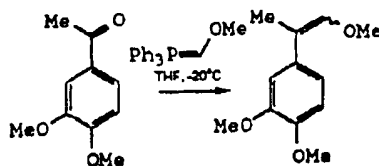


エタノール (20 ml) 中のシクロヘキシルアセトアルデヒド (631 mg、5.00 mmol) および5-メチルトリプタミン塩酸塩 (1.0 g、4.3 mmol) の懸濁液を窒素雰囲気下で36時間、還流温度に加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、粗生成物を濾過によって単離した。この固体をエタノール中で粉碎し、ジエチルエーテルで洗浄した。この生成物を濾過によって単離した (731 mg、m/e = 282、融点230℃)。

分析	計算値	実測値
C	71.56	71.27
H	8.53	8.56
N	8.78	8.64

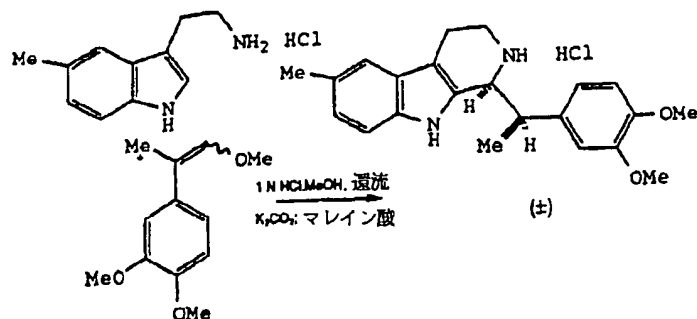
実施例 40

(±) 6-メチル-1-[(3,4-メトキシフェニル)-1-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(Z)-2-ブテンジオエートの調製



攪拌し、冷却した (-20℃)、乾燥THF (2000 ml) 中のメトキシメチルトリフェニルホスホニウムクロライド (118.9 g、347 mmol) 懸濁液に、カリウムt-ブトキシド (39.3 g、350 mmol) を少量ずつ加えた。橙色の懸濁液を-20℃で30分間攪拌した。THF (500 ml) 中の3,4-ジメトキシアセトフェノン (50.0 g、275 mmol) 溶液をこのイリドに30分かけて滴下した。この反応混合物を周囲温度まで徐々に温め、2時間攪拌した。塩

化アンモニウム飽和溶液 (500 ml) を加え、この混合物をジエチルエーテル (3 × 500 ml) で抽出した。一緒にした有機相を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (15% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離する) によって、生成物をオレフィン異性体の混合物として得た (48.4 g)。この生成物をさらに精製せずに用いた。



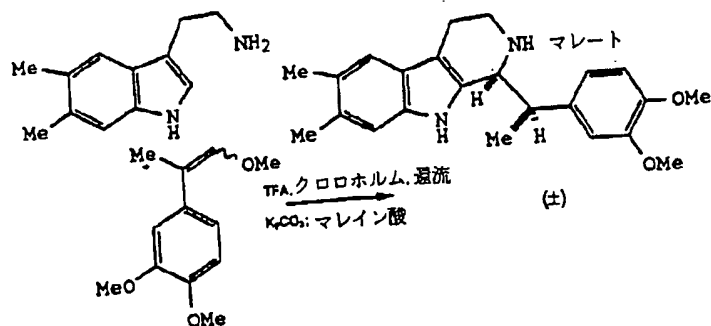
メタノール (12 ml) および 1N HCl 溶液 (108 ml) 中の 5-メチルトリプタミン塩酸塩 (2.16 g、10.3 mmol) および 1-メトキシ-2-メチル-3',4'-ジメトキシスチレン (上記で調製した) (2.13 g、10.3 mmol) の混合物を、還流温度に 96 時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として 2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)。生成物 (上部ジアステレオマー) を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。この生成物をマレイン酸塩として濾過によって単離した (260 mg、融点 187~190℃)

分析	計算値	実測値
C	66.94	66.95
H	6.48	6.35
N	6.00	5.81

実施例 41

(±) 6,7-ジメチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(Z)-2-ブテ

ンジオエートの調製

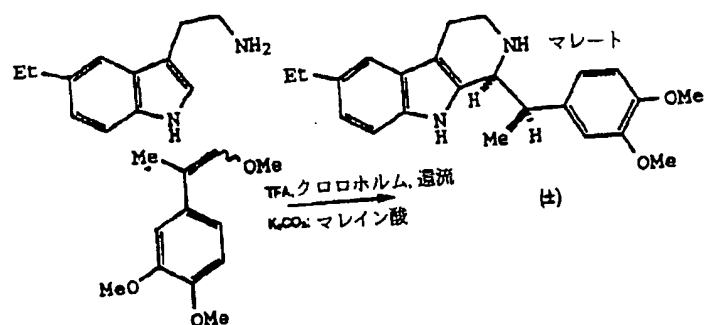


5,6-ジメチルトリプタミン塩酸塩（実施例16で調製した）（1.60 g、7.12 mmol）を、クロロホルム中で、炭酸カリウム水溶液でもって、その遊離塩基に変換した。この溶液を乾燥させ、1-メトキシ-2-メチル-3',4'-ジメトキシスチレン（上記実施例40で調製した）（1.49 g、7.14 mmol）およびトリフルオロ酢酸（1.62 g、14.2 mmol）で処理し、還流温度に96時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた（溶離液として2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH）。生成物（上部ジアステレオマー）を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。この生成物をマレイン酸塩として濾過によって単離した〔560 mg、m/e = 364、融点177℃（分解）〕。

分析	計算値	実測値
C	67.48	67.34
H	6.71	6.68
N	5.83	5.74

実施例42

(±) 6-エチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(Z)-2-ブテンジオエートの調製

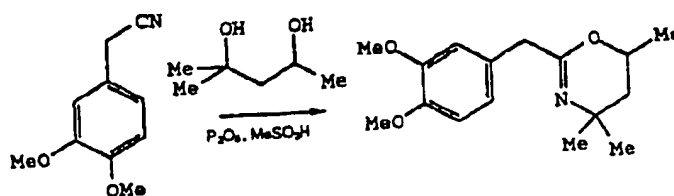


5-エチルトリプタミン塩酸塩（実施例17で調製した）（2.0 g、8.9 mmol）を、クロロホルム中で、炭酸カリウム水溶液でもって、その遊離塩基に変換した。この溶液を乾燥させ、1-メトキシ-2-メチル-3',4'-ジメトキシスチレン（上記実施例40で調製した）（1.86 g、8.9 mmol）およびトリフルオロ酢酸（2.03 g、17.8 mmol）で処理し、還流温度に96時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた（溶離液として2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH）。生成物（上部ジアステレオマー）を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。この生成物をマレイン酸塩として濾過によって単離した（430 mg、m/e = 364、融点192~194℃）。

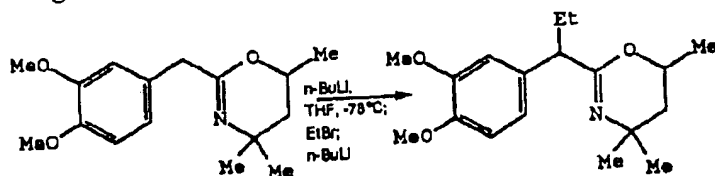
分析	計算値	実測値
C	67.48	67.32
H	6.71	6.72
N	5.83	5.76

実施例43

(±) 6-メチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)-1-プロピル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(Z)-2-ブテンジオエートの調製

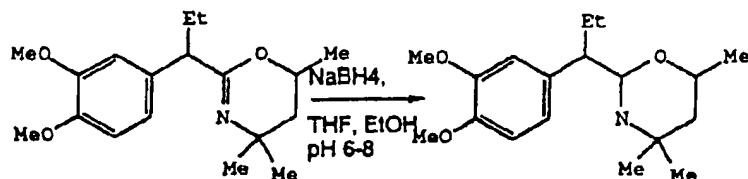


メタンスルホン酸 (203 ml) に五酸リン (30.0 g) を攪拌しながら徐々に加えた。添加を完了した後、この混合物を、窒素雰囲気下で2時間、均一になるまでさらに攪拌した。この溶液に3,4-ジメトキシフェニルアセトニトリル (50 g、0.28 mol) を1度に加え、次いで2-メチル-2,4-ペンタンジオール (72.1 ml、0.56 mol) を温度を25~30℃に維持する速度で滴下した (1時間)。添加の完了後、反応混合物を周囲温度で10時間攪拌し、氷 (500 g) 上に注いだ。温度を35℃以下に保つ速度で水酸化ナトリウム溶液 (50%) を加えて、この混合物を塩基性にした。この混合物をジエチルエーテル (3×250 ml) で抽出し、一緒にした有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して緑色の固体を得た。蒸留 (Kugelrohr) によって、中間体生成物 (27.7 g) を得、これをさらに精製せずに用いた。



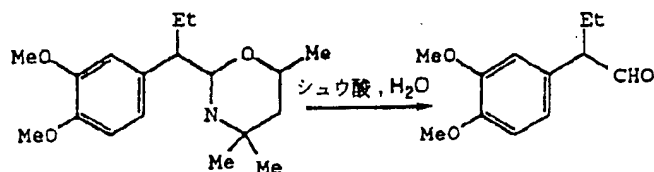
攪拌し、冷却した (-78℃)、アルゴン雰囲気下のTHF (400 ml) 中の上記調製した中間体生成物 (27.2 g、0.106 mol) 溶液に、*n*-ブチルリチウム溶液 (68.7 ml、ヘキサン中1.6 M、0.11 mol) をシリンジによって15分かけて滴下した。添加の完了後、橙色の溶液を-78℃で30分間攪拌した。臭化エチル (8.18 ml、0.10 mol) をシリンジによって滴下し、得られた溶液を-78℃で45分間さらに攪拌した。*n*-ブチルリチウム (68.7 ml、ヘキサン中1.6 M、0.11 mol) を15分かけて滴下し、この橙色の溶液を2時間攪拌した。この混合物を氷/水 (500 ml) 中に注ぎ入れ、5 N HCl 溶液でもって、PH 2~3に酸性化した。その混合物をジエチルエーテルで抽出し (2×100 ml)、これらの抽出物は捨てた。必要なら水でこの混合物を冷却

しながら、水酸化ナトリウム（50%）でもってこの水相を塩基性にした。この塩基性水相をジエチルエーテル（2×200ml）で抽出し、一緒にした有機性抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、油性の固体として生成物を得た（12.08g）。この生成物をさらに精製せずに用いた。



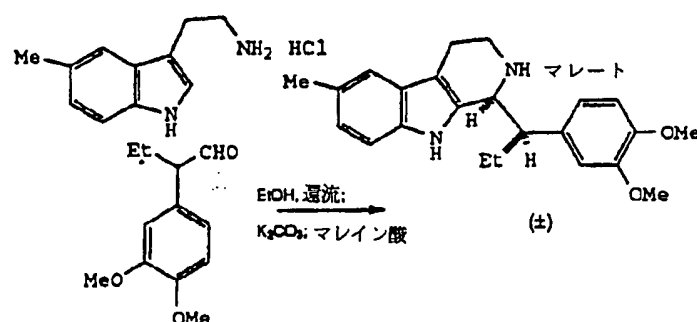
攪拌し、冷却した（−40℃）、THF（90ml）およびエチルアルコール（90ml）中の上記生成物（12.0g、39.3mmol）に、5N HCl 溶液をPH 7になるまで加えた。分離フラスコ中、ホウ水素化ナトリウム（2.12g、55.4mmol）溶液を、50%水酸化ナトリウムを1滴加えた水（20ml）に溶解した。少量のホウ水素化ナトリウム溶液および5N HCl 溶液を、反応混合物に交互に、PHが6～8であるように、温度を−35～−45℃に維持するような速度で加えた。添加の完了後、この反応混合物を周囲温度まで約2時間かけて温めた。この反応混合物を水酸化ナトリウム溶液で塩基性にし、ジエチルエーテル（3×100）で抽出した。一緒にした有機相をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウム上

で乾燥させた。濾過および溶媒の除去によって粗生成物（11.3g）を粘性の油として得、これをさらに精製せずに用いた。



水（300ml）中の上記反応からの粗生成物（11.3g、36.8mmol）およびシュウ酸二水和物（15.1g、120mmol）の混合物を還流温度に12時間加熱した。この混合物を周囲温度まで冷却し、クロロホルム（2×100ml）で抽出した。一緒にした有機相を硫酸マグネシウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮し

てアルデヒドを橙色の油として得た。減圧下での蒸留 (Kugelrohr) によって、純粋なアルデヒドを淡色の油として得た (4.97 g)。



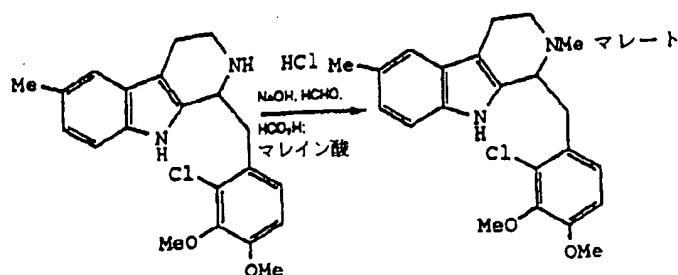
エタノール (30 ml) 中の5-メチルトリプタミン塩酸塩 (2.53 g、12.0 mmol) および2-エチル-3',4'-ジメトキシフェニルアセトアルデヒド (上記で調製した) (2.49 g、12.0 mmol) の混合物を還流温度に48時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機相を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた (溶離液として2.5% MeOH/クロロホルム/0.2% NH₄OH)。生成物 (上部R^fジアステレオマー) を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。この生成物をマレイン酸塩として濾過によって単離した (1.51 g、

m/e = 364)。

分析	計算値	実測値
C	67.48	67.35
H	6.71	6.96
N	5.83	5.77

実施例 4 4

2,6-ジメチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製

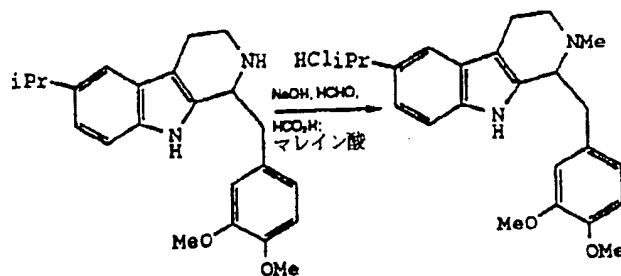


6-メチル-1-[(2-クロロ-3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩(実施例36で調製した)(500mg、1.23mmol)を水酸化ナトリウム(49mg、1.23mmol)で処理し、次いでギ酸(0.91ml)およびホルムアルデヒド水溶液(0.18ml)で処理した。この混合物を還流温度に4時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。この残留物を炭酸カリウム水溶液およびジエチルエーテルの間で分配した。この有機相を炭酸カリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残留物を酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。このマレイン酸塩を濾過によって単離し、酢酸エチル/ヘキサンからの再結晶によって精製して、生成物を得た(240mg、m/e=385)。

分析	計算値	実測値
C	62.34	62.47
H	5.84	5.71
N	5.59	5.58

実施例45

2-メチル-6-(1-メチルエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドールマレートの調製

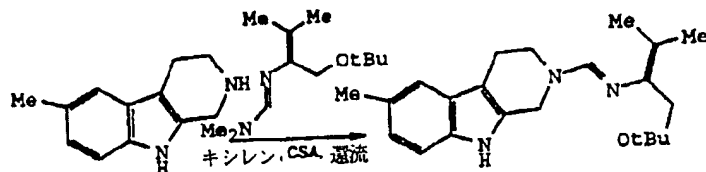


6-(1-メチルエチル)-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(Z)-2-ブテンジオエート(実施例13で調製した)(500mg、1.04mmol)水溶液を水酸化ナトリウム(83mg、2.08mmol)で処理し、次いでギ酸(0.77ml)およびホルムアルデヒド水溶液(0.15ml)で処理した。この混合物を還流温度に4時間加熱した。この反応混合物を周囲温度まで冷却し、炭酸カリウム飽和水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。一緒にした有機層を減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィーにかけた(溶離液として酢酸エチル/0.2% NH₄OH)。生成物を含有する分画をプールし、減圧下で濃縮した。この残留物を1%メタノールを含有する酢酸エチルに溶解し、マレイン酸で処理した。この生成物をマレイン酸塩として濾過によって単離した(130mg、m/e = 376)。

分析	計算値	実測値
C	67.99	67.88
H	6.93	6.73
N	5.66	5.69

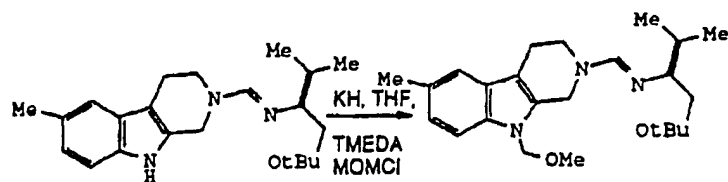
実施例46

(-)-(S)-6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-[(3,4-ジメチルフェニル)メチル]-9H-ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩の調製



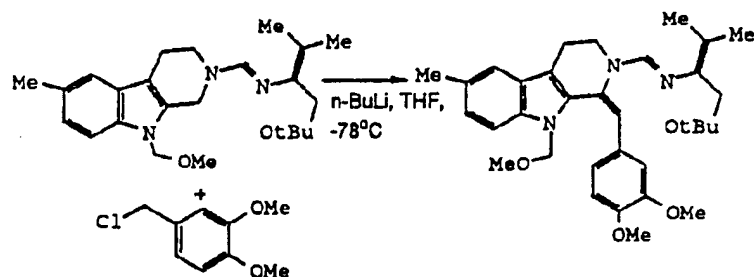
攪拌した、乾燥キシレン(65ml)中の6-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール(3.14g、16.9mmol)溶液に、(-)-N,N-ジメチル-N'-(1-tert-ブトキシ-3-メチル)-2-ブチルホルムアミジン(3.79g、17.7mmol)を加え、次いで樟脳スルホン酸(200mg)を加えた。得られた溶液を還流温度に72時間加熱した。この溶液を周囲温度まで冷却し、減圧下で濃縮した。この残留物をフラッシュシリカゲルク

ロマトグラフィーによって精製した（溶離液として1：3：6トリエチルアミン：酢酸エチル：ヘキサン）。分画を含有する生成物をプールし、濃縮して生成物ホルムアミジンを粘性の油として得た（5.99 g）。この生成物をさらに精製せずに用いた。



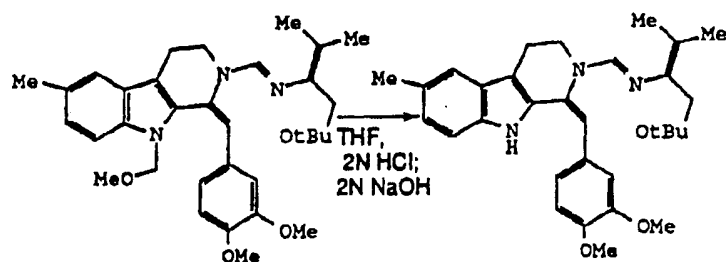
攪拌し、冷却した（0℃）、THF（10 ml）中の水素化カリウム（25%オイルディスパーション、829 mg、20.2 mmol）懸濁液に、THF（45 ml）中の上記調製したホルムアミジン（5.99 g、16.8 mmol）を加えた。この混合物にテトラメチルエチレンジアミン（3.0 ml、20.2 mmol）を加え、次いでクロロメチルメチルエーテル（1.9 ml、25.2 mmol）を加えた。この混合物を

さらに1時間攪拌し、水（50 ml）で処理した。この混合物をジエチルエーテルおよび水の間で分配し、層を分離した。この水相をジエチルエーテル（2×100 ml）で抽出し、一緒にした有機相を炭酸カリウム上で乾燥させ、濃縮して生成物を橙色の油として得た（6.73 g）。これをさらに精製せずに用いた。

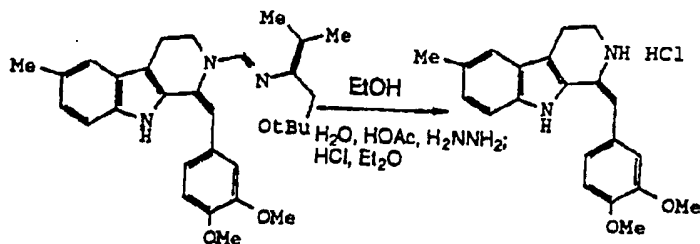


攪拌し、冷却した（-78℃）、乾燥THF（100 ml）中の上記調製したホルムアミジン（6.29 g、8.4 mmol）溶液に、n-BuLi（ヘキサン中1.7 M溶液、10.1 ml、17.1 mmol）を5分かけて滴下した。この溶液を-78℃溶液で1時間さらに攪拌し、乾燥THF（15 ml）中の1-クロロメチル-3,4-ジメトキシベンゼン（3.35 g、17.9 mmol）で処理した。この溶液を-

78℃で4時間さらに攪拌し、周囲温度に一晩中温めた。湿潤THF (50 ml)を加え、この溶液を減圧下で濃縮した。この残留物をクロロホルムに溶解し、水で洗浄した。この有機相を炭酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。この粗生成物をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した(溶離液として1:3:6 トリエチルアミン:酢酸エチル:ヘキサン)。分画を含有する生成物(上部R_f)をプールし、濃縮して生成物を粘性の油として得た(3.92 g, m/e = 550)。この生成物をさらに精製せずに用いた。



攪拌した、THF (70 ml) 中の上記調製したメトキシメチルインドール (3.92 g, 7.13 mmol) 溶液に、2N HCl (20 ml) を加えた。この混合物を周囲温度で24時間攪拌し、ジエチルエーテルおよび水の間で分配した。この水相をジエチルエーテル (2×50 ml) で再度抽出し、一緒にした有機相をブラインで洗浄し、炭酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。この残留物をTHF (20 ml) に溶解し、2N水酸化ナトリウム溶液 (6 ml) で処理した。2時間後、この反応混合物をクロロホルム (2×100 ml) で抽出した。この有機相を炭酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(溶離液として1:3:6 トリエチルアミン:酢酸エチル:ヘキサン)によって、生成物を粘性の油として得た(1.85 g, m/e = 505)。



攪拌し、冷却した(0℃)、エタノール (50 ml) 中の上記調製したホルムアミジン (1.37 g, 5.41 mmol) 溶液に、水 (6 ml) を加え次いで酢酸 (6 ml)

) およびヒドラジン水和物 (11 ml) を加えた。この反応容器を冷凍庫 (-10 - 0℃) に72時間置いた。この混合物を周囲温度まで温め、減圧下で濃縮した。この粗生成物をクロロホルム (300 ml) に溶解し、水 (3×50 ml) で洗浄した。この有機相を炭酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮して粘性の油を得た。この油をジエチルエーテルに溶解し、無水HClで処理した。この塩酸塩 (560 mg) を濾過によって単離した。エタノール (2×) からの再結晶により、一定の旋光度の物質を得た。キラルHPLCからエナンチオマーの純度を>98% eeとして確認した ($m/e = 336$)。

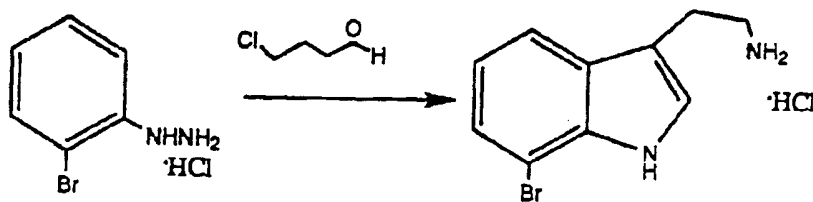
比旋光度 @ 589nm = -118.0 (ピリジン、C=1)

比旋光度 @ 365nm = -401.0 (ピリジン、C=1)

分析	計算値	実測値
C	67.64	67.65
H	6.76	6.70
N	7.51	7.52

実施例 47

7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン



2-ブロモフェニルヒドラジン塩酸塩の試料 (25.8 g) を1N NaOHおよびクロロホルムの間で分配した。この有機層を分離し、水性部分をクロロホルムで抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して遊離ヒドラジンを油として得た。

この油をメタノール (100 ml) 中で攪拌し、その間4-クロロブチルアルデヒド (12.3 g) を加えた。得られた溶液を封じることが可能な試験管に移し、窒素パージした。この試験管を封じ、反応混合物を95℃に維持した油浴中で

14時間加熱した。得られた混合物を冷却し、濃縮して残留物を得、これを1N NaOHおよびクロロホルムの間で分配した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ、濃縮して油を得た。この油を、クロロホルム中0~10%のメタノールの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する分画を濃縮して油を得、これを少量のメタノール中に採り、エーテル性HClに加えた。固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、50℃で真空乾燥させた。

収量：7.32 g

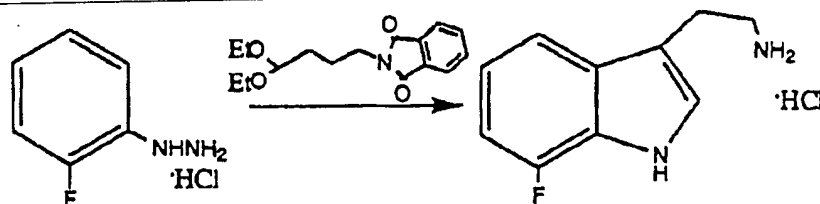
収率%：23%

融点：260~262℃

元素分析値：C 43.55；H 4.41；N 10.03

実施例 48

7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミン



所望の7-フルオロ-1H-インドール-3-エタンアミンを、2-フルオロフェニルヒドラジン塩酸塩(25.5 g)を用いたことを除いて、実質的に下記の実施例49に記載のように調製した。さらに、逆相HPLCにより最終精製した。

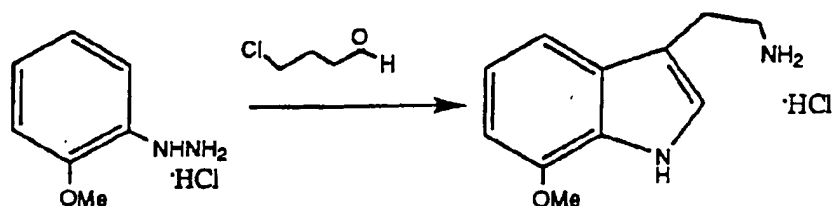
収量：4 g

融点：187~189℃

元素分析値：C 55.12；H 5.48；N 12.60

実施例 49

7-メトキシ-1H-インドール-エタンアミン



2-メトキシフェニルヒドラジン塩酸塩の試料 (15.8 g) および 4-フルイミドブチルアルデヒドジエチルアセタールの試料 (26.3 g) をエタノール中で攪拌した。この混合物を還流温度で2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、濃縮して残留物を得た。

得られた残留物をエタノール (750 ml) に溶解し、ヒドラジン水和物 (15.5 g) を加えた。この混合物を還流温度で14時間加熱した。5 N HCl の試料 (70 ml) を加え、この混合物を冷却した。冷却した混合物を濃縮して残留物を得た。この残留物を 1 N NaOH およびクロロホルムの間で分配した。有機部分を分離し、水性部分をクロロホルムで抽出した。一緒にした有機抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して油を得た。この油を、クロロホルム中 0~10% のメタノールの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。生成物を含む分画を濃縮して油を得、これを少量のメタノール中に採り、エーテル性 HCl に加えた。固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、50℃で真空乾燥させて、白色の固体を得た。

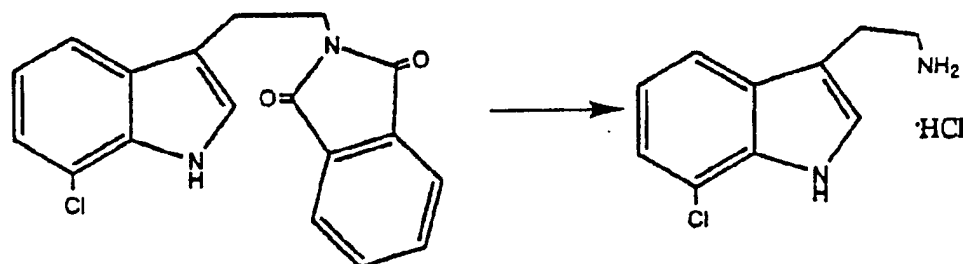
収量: 7.5 g (37%)

融点: 198~200℃

元素分析値: C 58.46; H 6.92; N 12.22

実施例 50

7-クロロ-1H-インドール-エタンアミン



2-クロロフェニルヒドラジン塩酸塩の試料 (10.0 g) および4-フタルイミドブチルアルデヒドジエチルアセタール (17.9 g) を5N HCl (1 ml) をと共にエタノール (200 ml) 中で攪拌した。この混合物を濃縮して残留物を得、これを少量の塩化メチレン中でスラリー化した。黄色の固体を集め、40℃で真空乾燥させた。この固体をエタノール (500 ml) 中で攪拌した。ヒドラ

和物 (14 g) を加え、この混合物を還流温度で14時間加熱した。5N HCl の試料 (60 ml) を加え、この混合物を還流温度で1時間加熱した。この混合物を冷却し、濃縮して残留物を得た。この残留物を1N NaOHおよびクロロホルムの間で分配した。有機層を分離し、水層をクロロホルムで抽出した。一緒にした抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して油を得た。この油を、0.2%水酸化アンモニウムを含有するクロロホルム中0~10%のメタノールの勾配を用いるシリカゲルクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する分画を濃縮して油を得、これを少量のメタノールに採り、エーテル性HClに加えた。固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄し、50℃で真空乾燥させた。

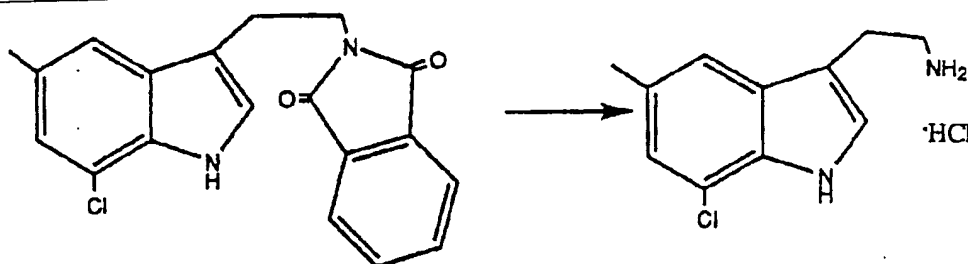
収量: 3.2 g (25%)

融点: 227~229℃

元素分析値: C 51.76; H 5.29; N 11.97

実施例 5 1

5-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミン



所望の生成物を実質的に実施例 5 0 に記載のように調製した。

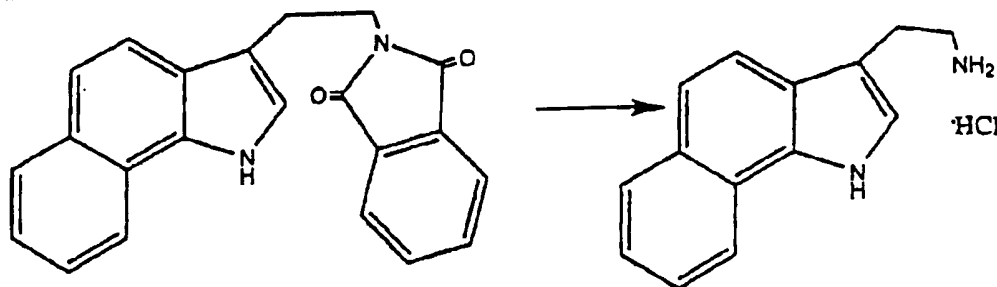
収量: 4.3 g (34%)

融点: 279~281℃

元素分析値：C 54.05；H 5.85；N 11.33

実施例 5 2

1-H-ベンズ (G) インドール-3-エタンアミン



1-H-ベンズ (G) インドール-3-エタンアミンを、実質的に実施例 5 0 に記載の方法を用いて調製した。

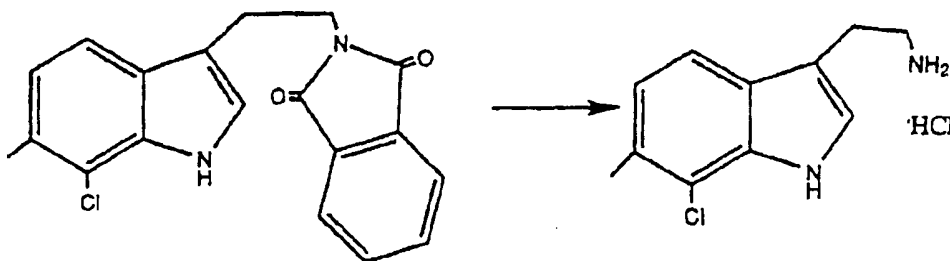
収量：3.5 g (17%)

融点：305～307℃

元素分析値：C 68.43；H 6.30；N 11.08

実施例 5 3

6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミンおよび6-ブromo-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン



6-メチル-7-クロロ-1H-インドール-3-エタンアミンを、実質的に実施例 5 0 に記載のと同じ方法を用いて調製した。

収量：3.0 g (24%)

融点：290℃

元素分析値：C 54.10；H 5.88；N 11.66

6-ブロモ-7-メチル-1H-インドール-3-エタンアミンを、適当な出発物質を用いて、実質的に実施例50に記載のように調製した。

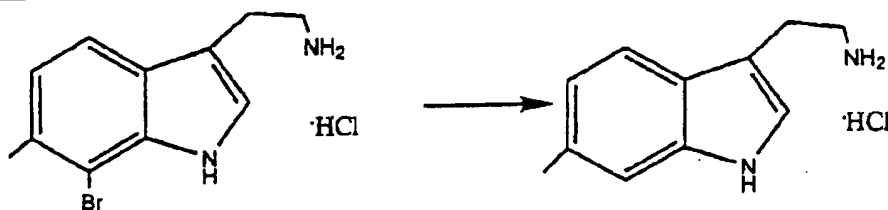
収量：1.6 g (56%)

融点：251℃

元素分析値：C 45.85；H 4.97；N 9.71

実施例54

6-メチル-1H-インドール-3-エタンアミン



6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンの試料を、エタノールおよびトリエチルアミンの存在下、Pd/C H₂に接触させた。得られた物質を蒸発させ、塩基/CHCl₃間で分配した。この有機相を乾燥させ、濃縮し、そして乾燥させた。得られた物質をメタノールに溶解し、エーテル性HClに加えた。得られた物質を洗浄し、真空乾燥させた。

融点：232～236℃

元素分析値：C 62.84；H 7.24；N 13.20

実施例55

5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン

5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンの試料を、適当な出発物質を用い、実質的に実施例47に記載の方法を用いて調製した。

収率：16%

5-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン塩酸塩の試料(0.6 g)を遊離塩基に変換し、シリカゲルクロマトグラフィーにかけた。所望の分画をプールし、蒸発させた。得られた物質を酢酸エチル中に採り、濾過し、

エーテルおよびメタノール中のマレイン酸で希釈した。この生成物をエーテルを

用いて結晶化させ、濾過し、乾燥させた。

収率：67%

融点：185～187℃

元素分析値：C 49.09；H 4.85；N 7.71

実施例 5 6

6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミン

6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミンの試料を、適当な出発物質を用い、実質的に実施例 4 7に記載の方法を用いて調製した。この6,7-ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミンを、 K_2CO_3 で処理し、3:1 $CHCl_3$ /イソプロパノールで抽出することによって精製した。この有機相を乾燥させ、蒸発させ、クロマトグラフィーにかけた。所望の分画をブールし、蒸発させ、酢酸エチルと混合した。得られた物質をエーテルおよびメタノール中のマレイン酸で希釈した。この固体をエーテル中で粉碎し、乾燥させた。

融点：171～173℃

元素分析値：C 63.20；H 6.75；N 8.98

実施例 5 7

6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミン

6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンの試料を、適当な出発物質を用い、実質的に実施例 4 7に記載の方法を用いて調製した。

収率：8.6%

6-メチル-7-ブロモ-1H-インドール-3-エタンアミンを沸騰エタノールに溶解し、室温まで徐々に冷却した。この溶媒を減少させ、得られた物質を濾過し、エーテルで洗浄した。得られた物質を再び濾過し、エーテルで洗浄して所望の化合物を得た。

融点：288～290℃

元素分析値：C 45.54；H 4.80；N 9.47

上記のように、本発明の化合物はセロトニンまたは5-HT_{2A}、5-HT_{2B}、および/または5-HT_{1c}受容体での他のアゴニストの作用を遮断するのに有用

である。従って、本発明はまた、哺乳動物における5-HT_{2A}、5-HT_{2B}または5-HT_{1c}受容体をブロックするための方法であり、各々5-HT_{2A}、5-HT_{2B}または5-HT_{1c}受容体をブロックすることを必要とする哺乳動物に、受容体をブロックする用量の本発明の化合物を投与することを含んでなる方法を提供する。

用語「受容体をブロックする用量」は、哺乳動物の5-HT_{2A}、5-HT_{2B}または5-HT_{1c}受容体をブロックするのに必要な化合物の量を意味する。活性化化合物は広範囲の用量にわたって有効である。例えば、1日用量は通常、約0.05~250mg/kg(体重)の範囲内におさまる。成人の治療において、1回または分配用量において約0.5~100mg/kgの範囲が好ましい。約5~60mg/kgおよび約10~50mg/kgの範囲が特に好ましい。しかし、実際に投与される化合物量は、治療すべき症状、投与すべき化合物の選択、年齢、体重、個々の患者の反応、患者の症状の重度、および投与経路の選択を含む関連した状況を考慮して医師によって決定され、故に上記の用量範囲は本発明の範囲のいかなる制限も意図しないことが理解されるであろう。経口、経皮、皮下、鼻孔内、筋肉内、および静脈内経路のような種々の経路によって、該化合物を投与することができる。

種々の生理学的機能が、5-HT_{1c}受容体によって影響を及ぼされやすいことが示されている。故に、本発明の化合物を、これら受容体に関連する、哺乳動物における種々の疾患を治療するのに用いることができる。該疾患には、睡眠障害、病的飢餓および肥満症を含む摂食障害、体温調節、性的障害、機能亢進、過剰攻撃性、アルコール中毒症、不安症、強迫観念症、鬱病、精神分裂病、精神分裂病型疾患、恐慌症、ジル・ド・ラ・トゥーレット症候群、偏頭痛、およびアルツハイマー病が含まれる。さらに、5-HT_{1c}受容体の作用によって、本発明の化合物は痛みの感覚を緩和するために有用であることが示される。従って、本発明はまた、上記疾患を治療し、痛みの感覚を緩和するための方法も提供する。

本発明の化合物を用いて治療することのできる、さらに具体的な疾患の幾つかの例には以下のものが含まれるが、それらに制限されない：(括弧内の数字はD

SM-III-R分類コードを指す) 注意欠損機能亢進障害(314・01)、行動障害(312・20、312・00、312・90)、アルツハイマー型一次性変性痴呆、老年期開始(290・30、290・20、290・21、290・00)、アルツハイマー型一次性変性痴呆、初老期開始(290・11、290・12、290・13、290・10)、アルコール禁断症状せん妄症(291・00)、アルコール幻覚症(291・30)、アルコール、アルコール中毒関連痴呆(291・20)、大麻、妄想症(292・11)、コカイン、中毒(305・60)、幻覚剤、気分障害(292・84)、ニコチン禁断症状(292・00)、フェンシクリジンまたは同様の作用をするアリアルシクロヘキシルアミン中毒(305・90)、せん妄症(293・00)、痴呆症(294・10)、構造的妄想症(293・81)、構造的幻覚症(293・82)、構造的気分障害(293・83)、構造的不安症(294・80)、構造的的人格障害(310・10)、構造的
精神障害(294・80)、精神分裂病、緊張型(295・21、295・22、295・23、295・24、295・25、295・20)、精神分裂病、混乱型(295・11、295・12、295・13、295・14、295・15、295・00)、精神分裂病、妄想型(295・31、295・32、295・33、295・34、295・35、295・00)、精神分裂病、未分化型(295・91、295・92、295・93、295・94、295・95、295・00)、精神分裂病、残留型(295・61、295・62、295・63、295・64、295・65、295・60)、妄想性パラノイア様障害(297・10)、精神分裂病型障害(295・40)、分裂感情型精神分裂病(295・70)、誘発精神病性障害(297・30)、双極障害、混合(296・61、296・62、296・63、296・64、296・65、296・66、296・60)、双極障害、躁型(296・41、296・42、296・43、296・44、296・45、296・46、296・40)、双極障害、鬱型(296・51、296・52、296・53、296・54、296・55、296・56、296・50)、成年者鬱病、単発エピソード

ード(296・21、296・22、296・23、296・24、296・25、

296・26、296・20)、成年者鬱病、回帰型(296・31、296・32、296・33、296・34、296・35、296・36、296・30)、強迫観念症(300・30)、外傷後ストレス障害(309・89)、全身性不安症(300・02)、心気症(300・07)、身体化障害(300・81)、男性勃起障害(302・72)、間欠性爆発性障害(312・34)、衝動制御障害(312・39)、パラノイア(301・00)、分裂病質(301・20)、分裂病的(301・22)、反社会的(301・70)、および境界線(301・83) [アメリカ精神医学協会の命名法および統計において、Task Forceによって作製された、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3rd Ed. Revised, (1980)]。

本発明の特に有用な態様の一つは、5-HT_{1c}受容体に対する選択的リガンドを提供することである。さらに、5-HT_{1c}に対する高い親和性を有する化合物は通常、5-HT₂受容体と交差反応性である。現在、5-HT_{1c}受容体でアゴニストの作用をブロックするために、上記に挙げた割合で本発明の化合物を用いて、5-HT_{1c}受容体を選択的にモジュレートすることができる。選択的親和性によって、副作用をあまり伴わない治療を提供することができ、さらなる治療物質の開発が促進されるであろう。

本発明の化合物は、該化合物の5-HT_{1c}受容体に結合する親和力を測定する5-HT_{1c}受容体結合検定において、優れた活性を示すことが発見された。逆に、選択的な5-HT_{1c}活性を有する化合物は5-HT₂受容体に対して低い親和性を示した。故に、該化合物を5-HT₂親和性について試験して、選択的5-HT_{1c}作用を測定した。該検定を以下の方法によって行なう。

I. 5-HT_{1c}親和性についての検定：

5-HT_{1c}選択的化合物を、以下の生物学的検定法を用いて同定できる。5-HT_{1c}受容体に対して選択的親和性を有する化合物は、5-HT_{1c}受容体検定において低いIC₅₀、および5-HT₂受容体検定においてより高いIC₅₀を有す

る。表IIによって示されるように(下記)、実施例3、4、6、7、10、13、15、および16において調製した化合物が特に5-HT_{1c}選択性である。

I A. 生物学的試薬の調製:

肉牛の脳を屠殺後直ぐに取り出し、脈絡叢を氷上で解剖した。体重125~150gの雄性Sprague-Dawleyラット (Harlan Industries, Cumberland, IN) を断首によって殺した。各々の脳を直ぐに取り出し、大腦皮質を氷上で解剖した。組織を9倍の0.32モル/Lショ糖中でホモジナイズし、1,000×gで10分間遠心した。この上清を17,000×gで20分間遠心した。ペレットを100倍容積の50mM Tris-HCl (PH 7.4) 中に懸濁し、37℃で10分間インキュベートし、50,000×gで10分間遠心し、この方法を3回繰り返した。最終ペレットを-70℃で凍結させ、2週間以内に用いた。使用に先立って、ペレットを生理的緩衝液で再び水和させた。

II. 検定法:

5-HT_{1c}および5-HT₂受容体に対する放射性リガンド結合検定を記載の方法に従って行なった。Hoyer D [Functional correlates of serotonin 5-HT₁ recognition sites, J. Receptor Res 8, 59-81 (1988)] およびHoyer D、Engel G、Kalkman HO [Molecular pharmacology of 5-HT₁ and 5-HT₂ recognition site in rat and pig brain membranes: Radioligand binding studies with [³H] 5-HT, [³H] 8-オハイオー-DPAT, (—) [¹²⁵I] iodocyanopindolol, [³H] mesulergine and [³H] ketanserin, Eur. J. Pharmacol. 118, 13-23 (1985)] によって記載されたように、検定を行なうことができる。

5-HT_{1c}受容体検定のために、増加する濃度の実験化合物、50mM Tris HCl 緩衝液 (PH 7.4)、およびトリチュレートしたメスレルギン (2.0 nM) (³Hリガンド) をポリスチレン・チューブ中、室温で混合した。37℃で20

分間ブレインキュベートした再懸濁脈絡叢組織の添加によって、この反応を開始させた。この反応混合物を37℃の水浴中15分間インキュベートした。

5-HT₂受容体検定のために、増加する濃度の実験化合物、50mM Tris HCl 緩衝液 (PH 7.4)、およびトリチュレートしたケタンセリン (1 nM) (³

Hリガンド)をポリスチレン・チューブ中、室温で混合した。37℃で20分間ブレインキュベートした再懸濁大脳皮質組織の添加によって、この反応を開始させた。この反応混合物を37℃の水浴中30分間インキュベートした。

5-HT_{1c}検定において意外にも高い能力の本発明の化合物に適合させるために、多く化合物を選択した後、上記の検定を改良した。試薬の使用および分析時間を最適化するため、該検定における実験化合物の濃度範囲を[0.1~1000 (nM)]から[0.1~100 (nM)]に変化させた。表IIにおける100 nMを越えるIC₅₀値は、検定における実験化合物の濃度範囲の改変前に蓄積された。

Tris緩衝液(pH 7.4)に予め浸したWhatman GF/Bガラスフィルターに通す迅速な濾過(Brandel Cell Harvester)によって、反応を終了させた。次いで、このフィルターを氷冷Tris緩衝液(pH 7.4)で2回洗浄した。洗浄したフィルターをシンチレーション・バイアル中に置き、RedySolv (Brandel) (10 ml)を加え、試料をSearle D-300 betaカウンターで計数した。平均および標準誤差統計値を、任意のケースにおける3組の実験測定値について計算した。3またはそれ以上の別個の測定値から平均値を得た。反応混合物についてのインキュベーション時間は37℃で15分であった。

放射性リガンドの結合の50%阻害(IC₅₀)を引き起こす濃度およびHill係数を、コンピューター補助回帰分析によって得た。

5-HT_{1c}および5-HT₂結合検定における本発明の幾つかの化合物の計算結果を以下の表IIに挙げる。表において、1欄には計算した化合物の実施例番号を、2および3欄には各々5-HT_{1c}および5-HT₂受容体についてのIC₅₀値(nM)を挙げる。

表 II 5-HT受容体結合置換検定

実施例	5HT1C	5HT2
1	213	310
2	34	67
3	29	900
4	20	132
5	237	255
6	43	168
7	5.1	>100
8	22	>100
9	18	141
10	43	219
11	365	>1000
12	15	>100
13	48	433
14	34	>100
15	14	>100
16	63	2112
17	73	286
18	119	287
19	21	>100
20	100	129
21	83	1077
22	30	1417
23	57	***
24	17	74
25	79	***

実施例	5HT _{1C}	5HT ₂
26	53	***
27	**	**
28	404	1000
29	257	1010
30	224	792
31	107	385
32	**	**
33	**	**
34	95	250
35	61	>100
36	57	100
37	29	100
38	11	>100
39	498	620
40	171	293
41	127	173
42	86	211
43	139	178
44	386	***
45	452	***
46	31	100

★★および★★★は試験しなかった化合物を示す。

本発明の幾つかの化合物およびトリプトアミン様中間体は、5-HT_{2B}受容体をモジュレートするのに有用である。5-HT_{2B}受容体に結合するのに最も有用な化合物を、以下の方法を用いて同定することができる。さらに、5-HT_{2B}活性を証明するために有用なインビボ・モデルを以下に示す。

II. 5-HT_{2B}についての放射性リガンド結合研究：

形質転換細胞からの膜の調製。クローン化したラットの5-HT_{2B}受容体を発現する懸濁細胞を、4℃15分間2,200×gでの遠心によって回収する [Kur

sar, J. D., D. L. Nelsen, D. B. Wainscott, M. L. Cohen, および M. Baez, Mol. Pharmacol., 42:549-557 (1992)]。結合検定のための膜を、50 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中のペレット (0.5×10^9 細胞/30 ml) をボルテックスにかけることによって調製した。次いで、この組織懸濁液を 4℃ 10 分間 $39,800 \times g$ で遠心した。1 回目と 2 回目の洗浄の間に 37℃ で 10 分間のインキュベーションを伴う、全部で 3 回の洗浄について、この方法を繰り返した。15 秒間 65 にセットした Tissumizer (Tekmar, Cincinnati, オハイオ) を用いて、最終ペレットを 67 mM Tris-HCl (pH 7.4) 中でホモジナイズした (各々、低レベルおよび比較的高レベルの 5-HT₂ 受容体を発現する細胞について、起源細胞数が 20~40 および 12.5 百万細胞/ml で)。

[³H] 5-HT 結合研究。Biomek 1000 (Beckman Instruments, Fullerton, カリフォルニア) を用いて結合検定を自動化し、総量 0.8 ml で 3 回行なった。膜懸濁液 ($200 \mu\text{l}$ 、0.04~0.27 mg のタンパク質) および薬物希釈物 (水で希釈、 $200 \mu\text{l}$) を、[³H] 5-HT、パルガイリン、CaCl₂、および L-アスコルビン酸を含有する 67 mM Tris-HCl (pH 7.4) ($400 \mu\text{l}$) に加えた。パルガイリン、CaCl₂ および L-アスコルビン酸の最終濃度は、各々 $10 \mu\text{l}$ 、3 mM および 0.1% であった。試験管を 37℃ で 15 分間、または 0℃ で 2 時間インキュベートし (これら条件の両方について結合平衡を確認した)、次いで 0.5% ポリエチレンイミンに予め浸し、氷冷 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) で予め冷却した Whatman GF/B フィルターに通す Brandel cell harvester (Model Mb-48R; Brandel, Gaithersburg, MD) を用いて迅速に濾過した。次いで、このフィルターを迅速に 4 回、氷冷 50 mM Tris-HCl (pH 7.4) (1 ml) でもって洗浄した。フィルターに掛かった [³H] 5-HT の量を、液体シンチレーション分光計 (Ready Protein and Beckman

LS 6000 IC, Beckman Instruments, Fullerton, カリフォルニア) によって測定した。飽和実験について、結合放射活性を遠心分離する平行飽和実験の上清を試料採取することによって、実際の遊離放射性リガンド濃度を測定した。0℃ および 37℃ でインキュベートした飽和実験について、[³H] 5-HT

の濃度範囲は各々 $0.02 \sim 5 \text{ nM}$ および $0.6 \sim 63 \text{ nM}$ であった。5-HT ($10 \mu\text{M}$) または 1-ナフチルピペラジン (1-NP) ($10 \mu\text{M}$) は非特異的結合を定義した。競合実験について、6~12濃縮の置換薬物を用い (6対数単位にわたる)、 $[^3\text{H}]$ 5-HTの最終濃度は 2 nM であった。標準としてウシ血清アルブミンを用いる、Bradfordの方法を用いてタンパク質を測定した [Bradford, M. M., Anal. Biochem. 72: 248-254 (1976)]。

統計分析:

部分的F試験を用い、1部位または2部位結合モデルへの最良の適合について、飽和検定からの K_d and B_{max} 値を決定した [De Lean, A., A. A. Hancock, および R. J. Lefkowitz, Mol. Pharmacol. 21: 5-16 (1981)]。

1部位結合モデルについて以下の式を用いた:

$$\text{結合} = \frac{B_{\text{max}} \times [L]}{K_d + [L]}$$

[式中、結合 = $[^3\text{H}]$ 5-HT 特異的結合の量、

B_{max} = 結合部位の最大数、

K_d = 平衡解離定数、および

$[L]$ = $[^3\text{H}]$ 5-HT の遊離濃度]、

または2部位結合モデルについて以下の式を用いた:

$$\text{結合} = \frac{B_{\text{max}_1} \times [L]}{K_{d_1} + [L]} + \frac{B_{\text{max}_2} \times [L]}{K_{d_2} + [L]}$$

[式中、結合 = $[^3\text{H}]$ 5-HT 特異的結合の量、

B_{max_1} = 高親和性結合部位の最大数、

B_{max_2} = 低親和性結合部位の最大数、

K_{d_1} = 高親和性部位についての平衡解離定数、

K_{d_2} = 低親和性部位についての平衡解離定数、および

$[L]$ = $[^3\text{H}]$ 5-HT の遊離濃度]。

競合検定からの IC_{50} 値、 IP_3 標準曲線についての結合パラメーター、および IP_3 検定からの EC_{50} および E_{max} 値を、4つのパラメーターの算定式の非直線

回帰分析によって決定した (Systat, Systat Inc, Evanston, イリノイ) [De Lean, A., A. A. Hancock, および R. J. Lefkowitz, Mol. Pharmacol. 21: 5-16 (1981)]。Cheng-Prusoff式を用いて、 IC_{50} 値を K_i 値に変換した [Cheng, Y., および W. H. Prusoff, Biochem. Pharmacol., 22: 3099-3108 (1973)]。

表IIIにおいて、放射性リガンド検定を用いて試験した化合物の結合を説明する (下記)。

表 III

実施例の化合物	ラット 2 B	ヒト 2 B	ヒト 2 A
8	39.7	--	--
11	1463.01	--	--
17	8.16	1.50	23.39
20	3.10	0.79	28.07
22	5.39	--	--
40	5.61	1.40	44.46
41	6.42	2.01	23.08
43	--	0.87	17.48
46	2.16	--	--

III. インビトロにおける検定方法 5-HT₂B:

雄性Wistarラット (150~375 g; Laboratory Supply, Indianapolis, インディアナ) を頸部脱きゅうによって犠牲にし、インビトロ実験のために胃底の縦の部位を調製した。4つの調製物を1匹のラットの底から得た。抽出した頸静脈の輪調製物をHooker [Blood Vessels 14: 1 (1977)] およびCohen, M. L. [J. Pharmacol. Exp. Ther. 227: 327 (1983)] によって記載されたように調製した。以下の組成物の改良クレブス溶液 (10 ml) を含有する器官浴中に組織を載せた: (mM) NaCl, 118.2; KCl, 4.6; CaCl₂ · H₂O, 1.6; KH₂PO₄, 1.2; MgSO₄, 1.2; デキストロース, 10.0; およびNaHCO₃, 24.8。組織浴溶液を37℃で維持し、95% O₂ および5% CO₂と平衡化させた。試験化合物にさらす前に、組織を最適静止力 (4 g) の下に置き、約1時間平衡化させた。Statham UC-3変換器を有するBeckman Dynographで、力のグラムで示したを変化として等尺性収縮を記録した。

見かけのアンタゴニスト解離定数の測定：

底におけるセロトニンについての非累積的収縮濃度-応答曲線および頸静脈における累積的濃度応答曲線を、15～20分毎に前の濃度物を洗い落とした後に濃度を段階的に増加させることによって得た。各アゴニスト濃度を組織と約2分間接触させたままにし、各化合物濃度への最大応答を測定した。ED₅₀値を最大収縮の半分を生じたアゴニストの濃度として得た。対照の応答を得た後、組織を適当な濃度の緩衝液またはアンタゴニストと1時間インキュベートした。次いで、セロトニンへの応答をアンタゴニストの存在下で繰り返した。濃度応答には組織につき1つだけのアゴニストまたはアンタゴニスト濃度を利用した。一般に、緩衝液処理の存在下での連続アゴニスト応答は変化しない（標準用量比は1・28+/-0・21であった）。

以下の式に従って、見かけのアンタゴニスト解離定数（K_B）を各アンタゴニスト濃度について決定した：

$$K_B = [B] / (\text{用量比} - 1)$$

〔式中、[B] はアンタゴニスト濃度であり、

用量比は対照ED₅₀で割ったアンタゴニスト存在下のアゴニストのED₅₀である〕。一般に、濃度-応答曲線中の平行シフトはアンタゴニスト存在下で起こった。この結果をK_Bの負の対数（即ち、-log K_B）として表した。既知の方法を用いて計算を完成した [Zaborowsky, B. R., J. Pharmacol. Methods 4 : 4165 (1980)]。

本発明の化合物を試験し、この記載したインビトロの方法を用いて5-HT_{2B}受容体活性を証明した。

インビボ研究：

Sprague-Dawleyラット（250～300 g）を一晩中絶食させた。このラットを腹腔内に運んだウレタン（250 mg）でもって麻酔した。この腹腔を開き、ストレーンゲージ変換器を結腸の対腸間膜の境界上に縫い付けた。この変換器を循環筋肉収縮を記録するよう配置した。動物の体温を加熱パッドによって維持した。静脈内カテーテルを薬物投与のため頸静脈内に挿入した。頸動脈血圧もまた

モニターした。ストレインゲージ変換器の出力を Beckman Dynograph でグラフにした。ベースラインの運動性を 30 分間モニターした。30 分間の終わりで、ビヒクル対照用量を投与し、運動性をさらに 15 分間記録した。セロトニン用量応答を展開させた。連続して高くした用量のセロトニンを 15 分間隔で投与した。ED₅₀ 用量を計算した（これは最大収縮の半分を生じる用量である）。アンタゴニスト実験において、歴史的 ED₅₀ 用量を投与して、実験組立ての有効性を確認した。次に、ある用量のアンタゴニストを与えた。運動性を 15 分間モニターした。15 分モニターした後、ED₅₀ 用量を投与した。運動性を収縮数を測定し、それに規定期間にわたる収縮の大きさを掛けて運動性指標を得ることにより評価した。阻害率 (%) をビヒクル（非アンタゴニスト）処理群から計算した。最小の 3 匹のラットを各濃度について用い、異なる動物からのデータをプールして ED₅₀ 値を決定した。

5-HT_{2B} 受容体で活性を発現する化合物は 5-HT_{2B} 受容体のモジュレートに関する疾患を治療するのに有用である。例えば、5-HT_{2B} アンタゴニスト活性を有

する化合物は結腸の痙攣を減少させる。従って、該化合物は過敏腸症候群および過敏腸症候群関連症状を含む機能的腸疾患の治療に有用である。該化合物の抗痙攣性作用は機能的腸疾患に伴う腹痛を減少させることができる。さらに、5-HT_{2B} 受容体を、脳、膀胱、血管、胃、および子宮のような他の器官に位置し、さらなる症状が 5-HT_{2B} により媒介されることを示す。

5-HT_{2B} 受容体で活性を示す化合物を、5-HT_{2A} 受容体のモジュレートに関する症状の治療または予防において利用することができる。該症状の例として、高血圧、睡眠障害、幻覚誘発活性、精神病、不安、鬱病、体温調節機能、摂食障害、低血圧症が挙げられる [Leonard, B. E., International Clinical Psychopharmacology, 7, 13-21 (1992)]。

いかなる製剤化もせずに、直接本発明の化合物を投与することは可能であるが、薬学的に許容し得る賦形剤および少なくとも 1 つの本発明の化合物を含む製剤の形態で、該化合物を使用するのか好ましい。該組成物は約 0.1 ~ 90.0 重量 % の本化合物を含む。従って、本発明はまた、本発明の化合物およびその薬学的

に許容し得る賦形剤を含む製剤を提供する。

本発明の組成物の調製において、活性成分を通常、担体、もしくは希釈剤であり得るかまたは担体によって希釈され得る賦形剤と混合するか、またはカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器であり得る担体内に封入される。担体を希釈剤として用いる場合、担体は活性成分に対してビヒクル、賦形剤、媒質として作用する固体、半固体、または液体物質であり得る。従って、該組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ、サシェ、カセット、エリキシル、エマルジョン、溶液、シロップ、懸濁液、エアロゾル（固体としてまたは液体媒質中で）、軟および硬ゼラチンカプセルの形態であり得る。

本発明の化合物を所望なら経皮的に運搬することができる。パッチ等を含む、経皮透過エンハンサーおよびデリバリー・システムは当業者に周知である。

適当な担体、賦形剤、および希釈剤の例には、ラクトース、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリ

ドン、セルロース、トラガカント、ゼラチン、シロップ、メチルセルロース、メチルおよびプロピルヒドロキシ安息香酸塩、タルク、ステアリン酸マグネシウム、水、および鉱油が含まれる。また製剤には、湿潤剤、乳化および懸濁剤、防腐剤、甘味料または香料が含まれてもよい。本発明の製剤を、当分野で周知の方法を使用して、患者に投与した後に迅速に、持続して、または遅延して活性成分を放出するよう製剤化することができる。

本発明の化合物を、既知の経皮的デリバリー・システムおよび賦形剤を用いて経皮的に運搬することができる。最も好ましくは、本発明の化合物を、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、モノラウレート、およびアザシクロアルカン-2-オンを含むがそれらに限定されない透過エンハンサーと混合する、ならびにパッチまたは同様のデリバリー・システムに組み込む。さらに、ゲル化剤、乳化剤、および緩衝液を含む賦形剤を経皮的製剤に所望なら加えることができる。

経口投与について、理想的には、本発明の化合物を担体および希釈剤と混合し

、錠剤に成形するかまたはゼラチンカプセルに封入することができる。

該組成物を、各用量が約1～500mg、より普通には約5～300mgの活性成分を含有する単位用量形態で製剤化するのが好ましい。用語「単位用量形態」は単位を構成する用量としてヒト主体および他の哺乳動物に適当な物理的に分離した単位を指し、各単位は適当な薬学的担体を伴う、所望の治療効果を得るよう前以て決定された量の活性物質を含有する。

本発明の実施をさらに十分に説明するために、以下の製剤例を提供する。該製剤例は例示のためだけのものであり、本発明の範囲を制限することを意図しない。該製剤は、本発明の任意の化合物を活性成分として使用することができる。

製剤例 1

硬ゼラチンカプセルを以下の成分を用いて調製する：

	量/カプセル	重量濃度(%)
(+/-)6-エチル-8-クロロ-1- [(3,4-ジメトキシフェニル)メチル]- 1,2,3,4-テトラヒドロ-9H- ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩	250mg	55.0
デンプン (乾燥)	200mg	43.0
ステアリン酸マグネシウム	10mg	2.0
	460mg	100.0

上記成分を混合し、硬ゼラチンカプセルに460mgの量で充填する。

製剤例 2

各々20mgの薬物を含有するカプセルを以下のように調製する：

	量/カプセル	重量濃度(%)
6-メチル-8-エチル-1-[(3- プロモ-4-クロロフェニル)メチル] -1,2,3,4-テトラヒドロ-9H- ピリド[3,4-b]インドール (Z)-2-ブテンジオエート	20mg	10.0
デンプン	89mg	44.5
微結晶セルロース	89mg	44.5
ステアリン酸マグネシウム	2mg	1.0
	200mg	100.0

該活性成分、セルロース、デンプン、およびステアリン酸マグネシウムを配合し、N^o.45メッシュU.S.ふるいに通し、硬ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 3

各々100mgの薬物を含有するカプセルを以下のように調製する：

	量/カプセル	重量濃度(%)
5-フルオロ-6-メチル-1-[1- (3-メチルアミノフェニル)メチル] -1,2,3,4-テトラヒドロ-9H- -ピリド[3,4-b]インドール (Z)-2-ブテンジオエート	100mg	30.00
ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート	50mg	0.02
デンプン粉末	250mg	69.98
	350mg	100.0

上記成分を完全に混合し、空のゼラチンカプセル中に入れる。

製剤例 4

10mgの活性成分を含有する錠剤を以下のように調製する：

	量／カプセル	重量濃度(%)
6-フルオロ-8-フェノキシ-1- [1-(4-エトキシフェニル)メチル] -1,2,3,4-テトラヒドロ-9H -ピリド[3,4-b]インドール (Z)-2-ブテンジオエート	10mg	10.0
デンプン	45mg	45.0
微結晶セルロース	35mg	35.0
ポリビニルピロリドン(10%水溶液として)	4mg	4.0
カルボキシメチルデンプンナトリウム	4.5mg	4.5
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg	0.5
タルク	1mg	1.0
	350mg	100.0

該活性成分、デンプン、およびセルロースをNO.45メッシュU.S.ふるいに通し、完全に混合する。ポリビニルピロリドン溶液を得られた粉末と混合し、次いでこれをNO.14メッシュU.S.ふるいに通す。このようにして得られた顆粒を50~60℃で乾燥させ、NO.18メッシュU.S.ふるいに通す。次いで、予めNO.60メッシュU.S.ふるいに通した、カルボキシメチルデンプンナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびタルクを該顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して重量100mgの錠剤を得る。

製剤例5

錠剤を以下の成分を用いて調製する：

	量/カプセル	重量濃度(%)
5,6-ジフルオロ-1-[1-(3-ジメチルアミノフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール (Z)-2-ブタンジオエート	250mg	38.0
微結晶セルロース	400mg	60.0
二酸化ケイ素(燐蒸)	10mg	1.5
ステアリン酸	5mg	0.5
	350mg	100.0

該成分を配合し、各重量665mgの錠剤を形成するよう圧縮する。

製剤例 6

各々用量5mlにつき5mgの薬物を含有する懸濁液は以下のとおりである：

	懸濁液5mlにつき
5-クロロ-6-メチル-1-[1-(3-ジメチルアミノフェニル)メチル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-9H-ピリド[3,4-b]インドール (Z)-2-ブテンジオエート	5mg
カルボキシメチルセルロースナトリウム	50mg
シロップ	1.25mg
安息香酸溶液	0.10ml
香料	適量
着色料	適量
水	合計5mlまで

薬物をNo.45メッシュU.S.ふるいに通し、カルボキシメチルセルロースナ

トリウムおよびシロップと混合して、滑らかなペーストを形成する。安息香酸溶液、香料および着色料をいくらかの水で希釈し、攪拌しながら該ペーストに加える。次いで、十分な水を加えて必要量を得る。

製剤例 7

エアロゾル溶液を以下の成分を含有するよう調製する：

	重量濃度(%)
5-プロピル-6-エチル-1-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチル] -1,2,3,4-テトラヒドロ-9H -ピリド[3,4-b]インドール塩酸塩	0.25
エタノール	29.75
Propellant 22 (クロロジフルオロメタン)	70.00
	100.00

該活性成分をエタノールと混合し、この混合物をPropellant 22の一部に加え、-30℃に冷却し、充填装置に移す。次いで、必要量をステンレス鋼容器に送り、さらに残りの量のプロペラントで希釈する。次いでバルブユニットを容器に適合させる。

製剤例 8

錠剤を以下の成分を用いて調製することができる：

	量/錠剤	重量濃度(%)
7-ブロモ-1H-インドール -3-エタンアミン	250 mg	38.0
微結晶セルロース	400 mg	60.0
二酸化ケイ素 (燻蒸)	10 mg	1.5
ステアリン酸	5 mg	0.5
	665 mg	100.0

該成分を配合し、各重量 6 6 5 mg の錠剤を形成するよう圧縮する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US94/04386

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(5) : A61K 31/44, 31/405; C07D 471/04, 209/04, 209/58 US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 546/49, 56, 70, 85, 86, 87; 574/280, 285, 292; 548/427, 452; 514/411, 412 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAS on-line																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT																				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
Y	Chemical Abstracts, Volume 94, issued 1981, Pandey et al., "A novel synthesis of the yohimbane skeleton", see Abstract No. 94:15940w, Synth. Commun. 1980, 10(7), 523-7.	1-3, 6-10																		
X	US, A, 4,614,807 (Flaugh) 30 September 1986, see column 3, line 15, where R ⁴ and R ⁵ may be Cl or F.	4-7, 9, 10																		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.																				
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents:</td> <td>T</td> <td>later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</td> </tr> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>X</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier document published on or after the international filing date</td> <td>Y</td> <td>document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) on which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</td> <td>Z</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents:	T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone	"E" earlier document published on or after the international filing date	Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	"L" document which may throw doubt on priority claim(s) on which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	Z	document member of the same patent family	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means			"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
* Special categories of cited documents:	T	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention																		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	X	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone																		
"E" earlier document published on or after the international filing date	Y	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art																		
"L" document which may throw doubt on priority claim(s) on which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	Z	document member of the same patent family																		
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means																				
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																				
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report																		
26 JULY 1994		04 AUG 1994																		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer PHYLLIS SPIVACK jd Telephone No. (703) 305-1235																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US94/04386

A CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL :

546/49, 56, 70, 85, 86, 87; 514/280, 285, 292, 411, 412; 548/427, 452

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	
A 6 1 K 31/44	A A N	9454-4C	A 6 1 K 31/44	A A N
	A C J	9454-4C		A C J
	A C V	9454-4C		A C V
31/475	A A H	9454-4C	31/475	A A H
C 0 7 D 471/04	1 0 3	7602-4C	C 0 7 D 471/04	1 0 3 A
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AU, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, GE, HU, JP, KG, KP, K R, KZ, LK, LV, MD, MG, MN, MW, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SI, SK, TJ, TT, UA, UZ, VN			
(72)発明者	エブラード、デボラ・アン アメリカ合衆国46254インディアナ州イン ディアナポリス市、エアリ・レーン4639番			
(72)発明者	フルジンスキ、パウエル イギリス国エスエル5・0エイチダブリ ュ・パークシャ州サニングデール市、オン スロウ・ロード、アイスガース(番地の表 示なし)			
(72)発明者	マードック、グウィン・リン アメリカ合衆国46143インディアナ州グリ ーンウッド市、ホライズン・ブルバード 2002番			
(72)発明者	ネルソン、ディヴィッド・ロイド・ガーバ ー アメリカ合衆国46033インディアナ州カー メル市、ウッドフィールド・サークル 14197番			